

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

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

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Станоевич Ирина Васильевна**

Курск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Общие вопросы токсичности противоопухолевой лекарственной терапии онкологических больных.....	16
1.1.1. Классификация токсичности СТСАЕ v5.0.....	16
1.1.2. Проблема отсутствия систематического учета и анализа токсичности в лечебных учреждениях онкологического профиля в России.....	17
1.1.3. Основные принципы противоопухолевой лекарственной терапии в онкологии.....	18
1.1.4 Фармакокинетические и фармакодинамические факторы токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.....	21
1.2. Эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-биологические особенности больных раком желудка.....	27
1.2.1 Эпидемиологические особенности рака желудка.....	27
1.2.2. Клиническое стадирование рака желудка	31
1.2.3. Клинические особенности больных раком желудка.....	32
1.2.4. Морфологическая классификация рака желудка	39
1.2.5. Молекулярные подтипы рака желудка.....	41
1.3. Принципы лечения больных раком желудка	44
1.3.1 Базовые схемы противоопухолевой лекарственной терапии и используемые препараты	44
1.3.2. Профиль токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов используемых в лечении больных раком желудка.....	47
1.4 Прогнозирование тяжелой токсичности в онкологии: фармакогенетика, метаболомика и дисмикрэлементозы	48
1.5 Роль биоинформатики и искусственного интеллекта в профилактике тяжелой токсичности	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Материалы исследования.....	57
2.2 Методы исследования	61
2.2.1 Клинические методы исследования	61
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	62

2.2.3 Инструментальные методы исследования	65
2.3 Дизайн исследования	67
2.4 Статистическая обработка данных	68
ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ, МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ И ЛУЧЕВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК	71
3.1 Результаты обязательных методов обследования	71
3.3.1 Клиническая характеристика больных.....	71
3.3.2. Морфологическая и стадийная структура рака желудка обследованных больных.....	81
3.2 Результаты дополнительных методов исследования	81
3.2.1 Результаты определения микроэлементов (Cu, Zn, Se, Mn) в динамике	81
3.2.2 Результаты оценки тиреоидного статуса больных.....	82
3.2.3. Оценка мышечной массы больных в динамике	83
3.3 Токсические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.....	86
3.3.1 Структура токсических осложнений полихимиотерапии больных раком желудка после 4 курса.....	86
3.3.2 Структура токсических осложнений полихимиотерапии больных раком желудка после 8 курса.....	92
3.3.3 Связь выявленных токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками больных	98
3.4 Нейросетевые модели прогнозирования токсичности противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.....	121
3.4.1. Прогнозирование токсичности противоопухолевой лекарственной терапии с использованием данных основных методов исследования.....	121
3.4.2. Прогнозирование токсичности противоопухолевой лекарственной терапии с использованием данных дополнительных методов исследования	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Выбор безопасного и эффективного лечения злокачественных новообразований является важной проблемой современного здравоохранения. Противоопухолевая лекарственная терапия применяется как самостоятельно, так и в сочетании с лучевыми и хирургическими методами лечения онкологических заболеваний. Большинство противоопухолевых препаратов обладают низкой специфичностью в отношении злокачественных клеток, а их применение сопровождается проявлением неблагоприятных токсических побочных эффектов. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов, в первую очередь, костного мозга, а также слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, кожи и ее придатков. Кроме того, противоопухолевые агенты способны повреждать и другие ткани. Частота различных видов токсичности неодинакова: наиболее часто встречаются гастроинтестинальная (до 90%) и гематологическая (85–90%), несколько реже (40–50%) выявляется гепаторенальная, а также кардиоваскулярная токсичность (40–50%). Поражение нервно-мышечной и респираторной систем отмечается у 20–25% пациентов. Узкое терапевтическое окно является особенностью химиотерапии, как метода лечения злокачественных опухолей [183]. Степень токсичности определяют в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCI (National Cancer Institute), в которых детально отражены основные виды побочного действия противоопухолевых препаратов. На степень выраженности токсичности цитостатиков оказывает влияние исходное общее состояние больного, определяемое по шкале Карновского или ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Снижение функциональной активности менее 50% по шкале Карновского или выше II степени по ECOG требует строгого мониторинга

больных, в ряде случаев, модификации дозы противоопухолевого агента. Врачебная тактика при проведении химиотерапии складывается из осуществления мероприятий по профилактике побочных реакций, осложнений и коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о необходимости модификации режима химиотерапии [183].

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 развитию лекарственной устойчивости и нарастанию побочных эффектов. Требуется поиск дополнительных критериев, позволяющих одновременно оценить чувствительность опухоли к цитостатикам и предсказать риск развития тяжелой токсичности [184].

Нарушение аппетита и потеря массы тела, вплоть до кахексии, являются характерными признаками для многих злокачественных новообразований, однако при РЖ они встречаются наиболее часто, достигая 57% случаев [185]. Низкие показатели мышечной массы тела связывают с увеличением риска токсического влияния противоопухолевой лекарственной терапии [186]. В настоящее время стандарт лечения местнораспространенного РЖ включает радикальное хирургическое вмешательство в сочетании с периоперационной или адъювантной терапией [187]. При этом саркопения существенно увеличивает вероятность развития нежелательных эффектов химиотерапии и летального исхода после оперативного лечения. В связи с этим оценка компонентного состава тела для выявления саркопии должна стать неотъемлемой частью диагностического алгоритма у пациентов с злокачественными опухолями, которым планируется проведение противоопухолевой лекарственной терапии [188,189].

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 [190-194]. Эти микроэлементы входят в состав активных центров детоксикации ксенобиотиков, таких как тиоредоксинредуктаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутазы 1, 2 и 3 типов.

Противоопухолевая лекарственная терапия злокачественных новообразований оказывает влияние и на эндокринную систему, модулируя течение имеющихся и потенциально способствуя манифестации *de novo* эндокринопатий. Пожилой средний возраст выявления РЖ характеризуется высокой частотой различных доброкачественных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся субклиническими или манифестными изменениями ее функций: аутоимунный тиреоидит, узловой зоб с формированием функциональной автономии. Применение йодсодержащих контрастов в процессе клинического стадирования (выполнение компьютерной томографии с контрастированием) может существенно влиять на клиническую манифестацию скрытой тиреоидной дисфункции, однако, даже оценка исходного тиреоидного статуса больных злокачественными новообразованиями экстратиреоидной локализации не является обязательным элементом обследования, несмотря на очевидную роль в скорости метаболизма ксенобиотиков, включая химиотерапевтические средства [195,196].

На сегодняшний день математические модели широко применяются для прогнозирования течения различных заболеваний, позволяющие на основании исходных специфичных для заболевания характеристик предсказать его течение, в том числе рецидивирование, развитие осложнений, летальный исход и др. [197, 198]. В настоящее время в медицинских исследованиях применяются нейронные сети различной структуры, включая рекуррентные нейронные сети [199, 200], нейросетевые самоорганизующиеся карты Кохонена [201-202], а также сверточные нейронные сети [203-206],

однако классическим представителем таких моделей является многослойный перцептрон – полносвязная многослойная искусственная нейронная сеть прямого распространения [207, 208]. В российской медицинской литературе приведены примеры применения нейронных сетей для решения задач в офтальмологии [209], кардиологии [210, 211], нейрохирургии [212], пульмонологии [213], эндокринологии [214], урологии [215], гинекологии [216], онкологии [217,218] и других областях [219, 220]. Нейронная сеть является частью искусственного интеллекта, поскольку она способна к обучению. Математическая модель нейронной сети представляет собой попытку воспроизвести передачу нервного импульса между нейронами, а структурной единицей искусственной нейронной сети является искусственный математический нейрон, представляющий собой набор математических операций. Эти нейроны формируют слои, которые в свою очередь составляют нейронную сеть. Наиболее распространенной структурой искусственной нейронной сети является многослойный перцептрон [197].

Таким образом, актуальным 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 противоопухолевой лекарственной терапии и предложить программный инструмент в виде разработки нейросетевой модели прогнозирования рисков развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных РЖ.

Степень разработанности темы исследования

Основы научных подходов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии, роли скелетно-мышечного индекса были заложены в работах ведущих отечественных и зарубежных ученых. Большой вклад внесли: Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова, М.И.

Давыдов, В.К. Лядов, I. Н. Rosenberg, С.М Prado, S.S Shachar, M. Barret и другие [2,6,16,23,25,27,143,188].

При этом критический анализ литературных источников по проблеме исследования показал, что на современном этапе в недостаточной мере изучены как теоретические, так и методологические аспекты комплексной оценки предикторов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями. Имеющиеся исследования носят фрагментарный характер, однако, противоопухолевая лекарственная терапия является одним из значимых этапов комплексного лечения больных РЖ. Применение двух- и трехкомпонентных схем (FLOT, FOLFOX, XELOX) является стандартом противоопухолевой терапии больных РЖ, в тоже время лечение онкологических больных почти всегда сопровождается теми или иными нежелательными явлениями, особенно у пожилых и ослабленных пациентов, имеющих множественное метастатическое поражение, сопутствующие заболевания и отягощенный общесоматический статус. Стоит отметить, что молекулярно-генетическое исследование гена DPYD является важной опцией при назначении фторпиримидинов для предсказания токсичности химиотерапии. При этом, не только генетические полиморфизмы, но и эпигенетические механизмы вносят вклад в модуляцию его активности. На данном примере очевидно, что применение только генетических предикторов не обладает 100% чувствительностью. Проблема прогнозирования неблагоприятных событий до начала лекарственной терапии остается недостаточно изученной проблемой, ввиду малого количества проведенных исследований, направленных на поиск новых предиктивных маркеров токсических осложнений.

Актуальность исследования, недостаточная степень научной разработки, практическая значимость поиска новых предиктивных маркеров токсических осложнений полихимиотерапии, определили выбор направления, цели и содержание диссертационного исследования.

Цель исследования

Разработка системы прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ.

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 связь между клиническими характеристиками, лучевыми и лабораторными показателями больных РЖ и вариантами, частотой и тяжестью токсических проявлений химиотерапевтического лечения, а также прогностическую значимость исследуемых предикторов.
5. Предложить систему прогностических маркеров развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ на основании полученных закономерностей.

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 гипопропротеинемии.

Основные положения диссертации, 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 гипопропротеинемии с предсказательной способностью более 90%.

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической основой диссертационного исследования послужили научные работы российских и зарубежных авторов, связанные с изучением предикторов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями. Сформирована цель и задачи исследования. Разработан и одобрен этическим комитетом (протокол № 11 от 26.11.2021 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) дизайн исследования. После проведения анализа литературных данных, в соответствии с критериями включения и не включения, проведен набор 152 пациентов с локализованным, местнораспространенным и метастатическим РЖ на базе химиотерапевтического отделения №1 (круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии) ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области за период с октября 2021 года по март 2023 года.

Диссертационная работа представляет собой открытое проспективное исследование больных РЖ, в ходе проведения которого проводилась оценка токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с использованием стандартных методов обследования больных –

общеклинических (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование), лабораторных методов исследования (общелабораторных методов обследования, микроэлементного состава крови, гормонального исследования крови), инструментальных методов исследования (оценка скелетно-мышечного индекса), а также, методов статистического анализа полученных данных.

Внедрение результатов диссертации в практику

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 аутоимунным 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 7 печатных работах, в том числе 2 статьях в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных исследований, из них 2 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.

ГЛАВА 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОСНОВНЫЕ ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие вопросы токсичности противоопухолевой лекарственной терапии онкологических больных

1.1.1. Классификация токсичности СТСАЕ v5.0

Лечение онкологических больных, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, почти всегда сопровождается теми или иными нежелательными явлениями со стороны различных органов и систем организма, особенно у пожилых и ослабленных пациентов, имеющих множественное метастатическое поражение, сопутствующие заболевания, отягощенный общесоматический статус (определяется по шкалам ECOG и Карновского) и т.д. Чем хуже изначально состояние пациента, тем выше вероятность развития осложнений [1]. Проведение цитостатического лечения, практически всегда сопровождается развитием многочисленных побочных реакций. Это связано с отсутствием специфичности цитостатиков, которые обладая способностью подавления митотической активности, одинаково реализуют ее в отношении как опухолевых, так и нормальных клеток [2]. В спектре токсичности противоопухолевой лекарственной терапии преобладают осложнения, обусловленные неблагоприятным воздействием или непосредственным поражением интенсивно пролиферирующих клеток органов кроветворения и иммунной системы, а также яичников, яичек, и волосяных фолликулов. Гематологические и желудочно-кишечные побочные явления составляют до 80-90% всех осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. Кроме вышеуказанных систем и органов цитостатики способны повреждать практически все нормальные ткани и органы. Осложнения со стороны печени и желчевыводящих путей, мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем составляют до 40-50% от общего числа побочных реакций. Несколько реже (до 20-25%) возникают осложнения со стороны нервной, мышечной и дыхательных систем [2].

Использование современной интенсивной противоопухолевой лекарственной терапии требует системы обеспечения ее переносимости. От этого зависит, как возможность назначить дозу, достаточную для получения эффекта, так и качество жизни больного в процессе лечения. Разработка этих подходов позволила ввести понятие TWIST (time without symptoms) – период времени, в течение которого больной не только не имеет симптомов заболевания, но и свободен от симптомов интоксикации, связанной с проведением противоопухолевой лекарственной терапии. Продолжительность периода TWIST предлагается использовать при оценке результатов химиотерапии, не ограничиваясь традиционно применяемыми критериями: числом полных и частичных регрессов опухоли, продолжительностью жизни и выживаемостью больных [3].

Для оценки тяжести нежелательных явлений в онкологии на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, используются общие критерии токсичности Национального Института Рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)). Критерии токсичности помогают определить степень токсичности (от первой (легкой) до пятой (смерть)) нежелательного явления, с целью определения тактики ведения пациента. I и II степень токсичности относят к легкой токсичности, III, IV и V (смерть больного) – к тяжелой.

1.1.2. Проблема отсутствия систематического учета и анализа токсичности в лечебных учреждениях онкологического профиля в России

Противоопухолевая лекарственная терапия характеризуется выраженной токсичностью. Профилактика токсичности является фундаментальной задачей для обеспечения безопасного лечения злокачественных новообразований, поскольку положительный результат может зависеть от адекватного управления токсичностью. Нежелательные

лекарственные реакции, возникающие в результате противоопухолевой терапии, являются одной из основных причин заболеваемости и играют важную роль в увеличении расходов здравоохранения, приводят к удлинению сроков или даже прекращению лечения, что может быть опасным для жизни, а в некоторых случаях даже требует незамедлительной госпитализации [4].

Большое количество побочных эффектов цитотоксических препаратов часто можно предотвратить, существует широкий спектр методов, используемых для сбора данных, но текущая стандартизация системы учета и анализа токсичности отсутствует. Следовательно, онкологи могли бы сыграть стратегическую роль в оценке побочных эффектов, разработав систему отчетности, которая была бы эффективной, в частности эффективный инструмент для сравнения схем лечения, который может значительно улучшить результаты лечения [5].

Надежная система отчетности является ценным инструментом для онкологов в управлении токсичностью и оценке режимов химиотерапии. Оценка токсичности химиотерапии — это хорошая возможность для онкологов принять участие в предотвращении токсичности и уменьшении нежелательных явлений противоопухолевой терапии [5].

1.1.3. Основные принципы противоопухолевой лекарственной терапии в онкологии

В клиническую практику вошло более 150 противоопухолевых средств, и за последние годы достигнуты определенные успехи в медикаментозной терапии ряда опухолей. Однако не существует универсального средства, дающего лечебный эффект при всех злокачественных новообразованиях. Как правило, спектр действия того или иного противоопухолевого препарата ограничивается несколькими, а иногда только одной опухолью или ее морфологическим вариантом.

К основным принципам химиотерапии опухолей, имеющим практическое значение, относятся:

- подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия;
- выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений;
- учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии [3].

Противоопухолевые средства применяют, когда диагноз опухоли подтвержден патоморфологическим исследованием, лечебный эффект химиотерапии должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат, обязательна оценка индивидуальной непереносимости препарата. Доза, режим и методика введения препарата (струйно, в виде длительной инфузии, высоких доз, дробных доз), интервал между введениями определяется характером используемого противоопухолевого средства, в частности его цикло- и фазоспецифичностью, а также переносимостью, и отрабатывается в процессе клинических испытаний. Опухоли со значительной фракцией роста, то есть со значительным числом активно делящихся клеток, более чувствительны к традиционным цитостатическим средствам, особенно к фазоспецифическим препаратам [3]. Избирательность действия химиотерапии зависит от различия кривых «доза-эффект» в нормальной и опухолевой ткани. Как правило, существует прямая зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом. Однако повышение дозы препарата ограничивается проявлениями токсичности. Обычно дозы рассчитывают на единицу поверхности тела, определяя ее по нормограмме или по формуле Дюбуа [3], при этом стоит отметить, что площадь поверхности тела (ППТ), в отличие от индекса массы тела не учитывает жировую массу, а большинство противоопухолевых препаратов являются водорастворимыми, а

распределение и связанная с ними токсичность обусловлены преимущественно безжировой массой тела.

Интенсивность химиотерапии определяется как доза, вводимая в единицу времени ($\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю). Интенсивность дозы рассчитывают для каждого препарата исходя из периода его назначения. Интенсивность может быть повышена за счет либо увеличения дозы (высокодозная терапия), либо сокращения интервала между курсами (уплотненные режимы) [3].

Предшествующая противоопухолевая лекарственная терапия может заметно изменить (понизить или реже повысить) чувствительность опухоли. Кроме того, на эффективность лечения ряда опухолевых заболеваний влияют такие факторы, как возраст, пол, состояние иммунитета, общее состояние больного, его генетические характеристики (например, гомозиготность 28 аллеля UGT1A1, определяющая непереносимость иринотекана). Общее состояние пациента – важнейший прогностический фактор, в значительной мере определяющий возможности химиотерапии. Больным в терминальном состоянии со значительной массой опухолевой ткани, значительным нарушением функций жизненно важных органов химиотерапия может принести скорее вред, чем облегчение. Исключением являются случаи, когда тяжесть состояния больного обусловлена механическим сдавлением жизненно важных органов опухолью, высокочувствительной к химиотерапевтическим воздействиям [3].

Современная клиническая лекарственная терапия опухолевых заболеваний строится на принципе индивидуализации (персонализации), т.е. выбора терапевтического режима в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли с учетом биологической особенности организма больного [6].

1.1.4 Фармакокинетические и фармакодинамические факторы токсичности противоопухолевой лекарственной терапии

Индивидуальная чувствительность к противоопухолевым препаратам зависит от различных факторов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику: возраста, пола, массы тела, состояния пищеварительного тракта, кровообращения, функций печени и почек, лекарственной формы препарата, пути введения, состава и количества пищи, скорости метаболизма, одновременного применения других препаратов, а также генетических факторов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственного средства. Для некоторых больных средние терапевтические дозы недостаточны, и увеличение дозы сопровождается появлением желаемого действия без побочных реакций [7].

Благодаря достижениям молекулярной медицины последних лет представления о системе биотрансформации и транспортёров лекарственных средств претерпели значительные изменения. На сегодняшний день общепринято, что функционирование системы биотрансформации и транспортёров лекарственных направлено:

- на предотвращение проникновения лекарственных средств в организм человека (в системный кровоток, органы и ткани);
- на снижение биологической (фармакологической) активности лекарственных средств;
- на снижение липофильности и повышение гидрофильности лекарственных средств для «облегчения» их выведения;
- на выведение лекарственных средств из организма.

Все эти процессы осуществляют специализированные белки системы биотрансформации и транспортёров лекарственных средств:

- ферменты биотрансформации, осуществляющие реакции I и II фаз метаболизма ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств;

- гликопротеин Р - транспортный белок, основной функцией которого признают препятствование всасыванию ксенобиотиков и ЛС в кишечнике; при их попадании в организм гликопротеин Р предотвращает их проникновение через гистогематические барьеры, а также способствует скорейшему выведению их печенью в жёлчь и почками в мочу;
- транспортёры органических анионов и катионов, осуществляющие выведение ксенобиотиков и лекарственных средств печенью в жёлчь и почками в мочу [7].

В развитии токсических эффектов противоопухолевой лекарственной терапии важную роль играют активация процессов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты и повышение активности лизосомальных ферментов. Изменения в антиоксидантной системе приводят к накоплению высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов, нарушающих общий гомеостаз организма. Антиоксиданты – это вещества, которые, вступая в реакции со свободными радикалами, образуют соединения с малой реакционной способностью, тем самым прерывая цепной процесс. К защитным антиоксидантным факторам относятся ферменты супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, а также эндогенные антиоксиданты, такие как витамин Е, аскорбиновая кислота, цистеин, ретинол, каротин, мочева кислота, билирубин, церулоплазмин, ферритин, флавоноиды и др. Первый ферментативный путь представлен супероксиддисмутазой и каталазой, второй – системой глутатиона. Неферментативная регуляция свободно-радикального окисления в организме осуществляется и металлопротеинами, среди которых наиболее значим церулоплазмин [8, 9]. Изучено участие монооксидаз в метаболизме большей части цитостатических средств: снижение эффективности этой ферментативной системы способствует накоплению токсических продуктов обмена, оказывающих негативное влияние на течение биохимических процессов и функциональное состояние печени [10, 11]. Особую роль в

процессах детоксикации играет группа связанных с глутатионом ферментов, катализирующих конъюгирование тиоловых групп с токсикантами [12, 13].

Биотрансформация или детоксикация ксенобиотиков, то есть чужеродных веществ, попадающих в организм: экзотоксинов, лекарственных препаратов канцерогенов и др. – обеспечивается сложной метаболической системой, которая представлена многочисленными группами ферментов, функционирующих по каскадному типу, при которой происходит ферментативное превращение ксенобиотиков в полярные водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма [14].

В сложном процессе биотрансформации/детоксикации выделяют три последовательные фазы:

I. Фаза активации ксенобиотиков (фаза функционализации или модификации) отвечает за комплекс биохимических реакций, в процессе которых ксенобиотики за счет освобождения активных групп (таких как OH, NH₂, SH) превращаются из липофильных в более гидрофильные соединения. Таким образом, в данную фазу осуществляется модификация молекулы токсиканта в более полярное и более гидрофильное соединение, чем исходное вещество. В первой фазе принимают участие ферменты семейства цитохромов, а также некоторые оксидазы редуктазы и дегидрогеназы.

II. Фаза нейтрализации (фаза дезактивации и детоксикации), которая осуществляется различными трансферазами и эпоксидгидролазами, при этом на активированные продукты фазы I переносятся ацетильные, метальные, сульфгидридные группы либо глутатион, в результате чего образуется гидрофильные конъюгаты.

III. Фаза выведения – представляет собой процесс эвакуации из организма продуктов детоксикации через легкие, почки, кишечник. За выведение ксенобиотиков отвечают гликопротеин Р, белки-транспортёры органических анионов и катионов [15].

Микроэлементы, входящие в активные центры ферментов детоксикации ксенобиотиков, играют значимую роль, например, селен входит

в активные центры тиоредоксинредуктазы, глутатионпероксидазы, цинк и медь в активные центры супероксиддесмутазаы первого и третьего типов, марганец в супероксиддесмутазау второго типа.

Наиболее ранним проявлением, а, нередко, преморбидным фоном РЖ является потеря мышечной массы (саркопения), оценка которой на начальных этапах недоступна рутинным клиническим методам: антропометрии и функциональным тестам. Термин «саркопения» впервые ввел Irwin H. Rosenberg в 1997 году и дал ему определение как «снижению мышечной массы», причем автором отмечено, что данное состояние часто связано с онкологическими заболеваниями и оперативным лечением [16]. В настоящее время, согласно Европейскому консенсусу 2019 года, под саркопенией понимают сложный клинический синдром, который включает в себя уменьшение массы, снижение функции и силы мышц. Патогенез данной патологии включает комплекс возрастных и нейрогуморальных изменений, а также нарушение питания [17, 18]. Трудно переоценить значение профилактики и своевременной диагностики потери мышц, так как саркопения является одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности лиц старше 65 лет [19].

Низкие показатели мышечной массы тела связывают с увеличением риска токсического влияния противоопухолевой лекарственной терапии [20]. Согласно данным систематического обзора F. Ramoukdjian и соавт. (2017), саркопения, которая установлена в 38,6 % случаев у онкологических пациентов до начала лечения злокачественного новообразования, значимо и независимо ассоциирована с послеоперационными осложнениями, токсичностью химиотерапии и снижением выживаемости больных [21].

Потеря скелетных мышц является физиологическим возрастным процессом, который может быть усугублен системными заболеваниями, особенно, если они приводят к ограничению физической активности.

В тоже время, саркопения может являться латентным состоянием и присутствовать у пациентов при повышенном индексе массы тела (т.е.

саркопеническое ожирение). Так, Prado С.М и соавт. (2009), опубликовали одно из первых исследований с использованием показателей состава тела, которые получены при помощи компьютерной томографии, результаты которого показали, что у пациенток с метастатическим раком молочных желез и саркопенией, которые проходили лечение капецитабином, развивалась большая частота токсичности (50 vs. 20%, $p=0.03$), чем у пациенток без саркопении ($HR=4.1$, $p=0.04$) [27]. В 2011 году, они опубликовали уже второе исследование, которое подтвердило, что пациенты, у которых наблюдалась токсичность после проведенных курсов противоопухолевой лекарственной терапии, имели более низкий средний уровень СМИ, чем у пациентов без проявления токсических осложнений (41.6 vs. 56.2 kg, $p=0.002$) [22]. Чуть позже, Shachar S.S. et al. (2017), сообщили об относительном риске 1.29 (CI 1.10, 3.54; $p = 0.01$) для токсичности 3 или 4 степени на каждые 5 cm^2/m^2 снижения СМИ в когорте больных раком молочной железы ранних стадий [23]. Несколько позже, Shachar S.S. et al. (2017), оценивая СМИ у 40 пациенток с метастатическим раком молочной железы, которые проходили химиотерапию с применением препарата таксанового ряда, показали, что при саркопении наблюдалась большая частота случаев токсичности: токсичность 3-4 степени обнаружена у 57% пациентов с саркопенией по сравнению с 18% пациентов без саркопении ($P = 0,02$). При этом госпитализации, которые связаны с токсическими осложнениями противоопухолевого лечения, наблюдались чаще у пациентов с саркопенией (39% vs. 0%, $P = 0.005$) [24]. Barret M. et al. (2014) в проспективном многоцентровом исследовании, оценивая влияние саркопении на токсичность химиотерапии у 51 пациента с метастатическим колоректальным раком, где показали, что саркопения является прогностическим фактором любого варианта токсичности вне зависимости от индекса массы тела ($OR = 13.55$; CI 1.08, 169.31; $p=0.043$). Несмотря на небольшое количество включенных в исследование пациентов, авторы показали, что саркопения в значительной степени связана с тяжелой

токсичностью химиотерапии [25]. Исследование, проведенное в Калифорнии (2017), продемонстрировало, что у пациентов с неметастатическим колоректальным раком, которые проходили химиотерапию по схеме FOLFOX и диагностированной саркопенией, имели более высокую частоту развития нейтропении и тромбоцитопении, раннего прекращения лечения, редукции дозы препаратов и удлинения интервалов лечения [26]. Также исследование показало, что саркопения слабо коррелирует с площадью поверхности тела больного. ППТ в настоящее время используется для подсчета дозировки большинства противоопухолевых препаратов. С этим связано мнение ряда авторов о том, что СМИ может быть более точным прогностическим фактором токсичности, так как распределение химиопрепаратов и связанная с ними токсичность обусловлены преимущественно безжировой массой тела [27,28]. У больных РЖ диагностика саркопии позволяет предсказать в дальнейшем меньшую выживаемость и худший ответ на планируемое химиотерапевтическое лечение [29].

Актуальным аспектом изучения нежелательных явлений химиотерапевтического лечения является кардиоваскулярная токсичность. Дисрегуляция артериального давления, приводящая к постуральной гипотензии, ассоциирована с нейродегенеративной патологией, синдромом старческой астении, пожилым возрастом, в частности, в сочетании с саркопенией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и является независимым предиктором смерти от всех причин, увеличивая риск ее наступления по разным данным в 1,5-2,4 раза, в том числе с сопутствующей саркопенией [30-32]. В свою очередь онкологические пациенты также подвержены риску развития постуральной гипотензии на фоне приема ПХТ, вероятной причиной которой может быть нейротоксичность, приводящая к дисфункции автономной нервной системы [33], что вкупе с вышесказанным, может существенно снижать общую выживаемость.

Значительное количество исследований показало, что противоопухолевые лекарственные препараты могут вызывать как непрямые

(анорексия, тошнота, утомляемость), так и прямые повреждения мышечной ткани за счет активации протеасомной деградации белков и митохондриальной дисфункции вне зависимости от выраженности снижения аппетита [34-36].

1.2. Эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-биологические особенности больных раком желудка

1.2.1 Эпидемиологические особенности рака желудка

РЖ входит в число онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности как в России, так и за рубежом [37, 38]. Являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, РЖ занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований в нашей стране. Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корее, Китае, минимальным – в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [39, 40]. Пятилетняя выживаемость составляет около 20% во всем мире, в тоже время исключением является Южная Корея и Япония, в первую очередь, благодаря внедрению в этих странах хорошо организованных программ скрининга, позволяющих выявить РЖ на ранней стадии более чем у 60% пациентов [180-182]. На основании имеющихся данных за 2010-2014 год, при РЖ самые высокие уровни 5-летней выживаемости наблюдаются в Южной Корее 68,9% и Японии 60,3%. Пятилетняя выживаемость в европейских странах варьируется от 10% до 30%, главным образом за счет поздней диагностики РЖ. Например, в Великобритании 5-тилетняя выживаемость больных РЖ в 2004-2014 гг. составила 20,7% [44]. В Российской Федерации за последние десятилетия заболеваемость РЖ остается достаточно высокой 93,3-95,1 случая на 100 тыс. населения с 2008 по 2018 год [45]. На III-IV стадии диагностируется большая часть впервые выявленных злокачественных образований желудка, а пятилетняя выживаемость при такой

распространенности процесса составляет около 10% [46]. Стоит отметить, что в последнее время отмечается тенденция к увеличению I-II стадий РЖ (локализованные формы) с 25,1% до 35,1%, что в свою очередь требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения данных стадий заболевания [47].

В развитии РЖ значимы многие факторы. Пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность и генетические факторы могут способствовать развитию РЖ, однако, данные факторы являются немодифицируемыми.

Систематический обзор, проведенный Ali Reza Yusefi и соавторами в 2017 году, целью которого было выявление наиболее важных факторов риска РЖ на основе отобранных 43 статей. По результатам исследования всего было выявлено 52 фактора риска развития РЖ и классифицировано на девять наиболее значимых категорий (таблица 1) [41].

Таблица 1. Факторы риска РЖ

№	Фактор риска	Подкатегории
1	Питание	Соль и соленая пища, острая еда, мясо (красное мясо, копченое, обработанное и соленое), молочные продукты, соленая и копченая рыба, горячий чай, заплесневелые остатки хлеба и продуктов питания, дефицит витамина С, недостаточное потребление свежих фруктов и овощей, маринованные овощи и продукты питания, жареная еда, крахмалистые продукты и сладости, неправильные пищевые привычки, горячие блюда, неочищенная вода, жир и масло, ферментированные продукты
2	Образ жизни	Алкоголь, курение, ограниченная физическая активность, переедание и фаст-фуд, опиум, кальян, депрессия.
3	Генетика	Гены и генотип, связанные с РЖ (роль некоторых полиморфизмов)
4	Семейный анамнез	Наличие в анамнезе у родственников злокачественных образований, РЖ
5	Лечение и медицинские факторы	Наличие в анамнезе гастрэктомии или оперативных вмешательств на желудке, рак пищевода в анамнезе (из-за риска предраковых заболеваний), группа крови, полипы желудка, язва желудка в анамнезе, хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, рефлюкс
6	Инфекции	<i>Helicobacter pylori</i> , Human Papilloma Virus
7	Демография	Возраст, уровень образования, раса, экономическое положение и уровень доходов, пол, место жительства
8	Профессиональные вредности	Цемент, минеральная пыль, хром
9	Ионизирующее излучение	Хроматида, вызванная гамма-излучением VI

В другом систематическом обзоре, проведенном E. Bouras et al. (2022), авторы сделали вывод, что, поддержание нормальной массы тела, здорового питания, в частности, ограничения потребления соленых консервированных продуктов и алкоголя в сочетании с другими факторами образа жизни (воздержание от курения и регулярная физическая активность) снижают риск развития РЖ [42].

Недавние наблюдательные исследования показали, что сахарный диабет 2 типа или гипергликемия может увеличить риск развития РЖ, заболеваемость или смертность [48-50].



* (« \oplus ») означает положительный эффект, а (« \ominus ») означает отрицательный эффект)

Рисунок 1. Предполагаемые механизмы, связывающие сахарный диабет 2 типа и РЖ

Прямой эффект от гипергликемии и синергический эффект между потреблением соли и инфекцией *Helicobacter pylori* возможны, но не показаны на рисунке 1. Коморбидные заболевания могут влиять на развитие РЖ как положительно, так и отрицательно за счет приема лекарств, изменения образа жизни, потребления соли, пищевых компонентов и метаболизма лекарственных препаратов [43].

Сахарный диабет 2 типа и РЖ могут иметь общие факторы риска, такие как ожирение, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия и курение.

Ожирение связано с воспалением, окислительным стрессом, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Все это может способствовать более высокому риску РЖ [51]. Поскольку некоторые пациенты с диабетом могут страдать ожирением [52-55], это возможно, что этот общий фактор риска может частично объяснить более высокий риск РЖ у больных сахарным диабетом. Инсулин обладает как метаболическими, так и митогенными свойствами [56, 57]. Гиперинсулинемия, особенно на фоне резистентности к инсулину может способствовать росту раковых клеток через митогенные пути, запускаемые рецептором инсулина или рецептор IGF-1, или за счет увеличения биодоступности свободного IGF-1 за счет ингибирования экспрессии IGF связывающих белки [56-58]. Эти эффекты также были хорошо продемонстрировано в клеточных линиях РЖ и *in vivo* исследования [59-63]. Эти же факторы возможно рассматривать неблагоприятными факторами развития тяжелой токсичности полихимиотерапии, что требует уточнения.

У больных сахарным диабетом 2 типа часто встречается ожирение, гипертоническая болезнь, дислипидемия и другие сопутствующие заболевания, все эти процессы могут быть связаны ввиду резистентности к инсулину. Пациенты с ИБС, другими сосудистыми осложнениями сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, возможно, изменили свой образ жизни, повседневную активность, потребление соли и компонентов рациона питания или, возможно, стали принимать некоторые другие лекарства, пищевые добавки или альтернативное лечение. Печеночная или почечная недостаточность также может влиять на метаболизм лекарственных препаратов. В предыдущих исследованиях редко рассматривался вопрос о влиянии сопутствующих заболеваний на связь между сахарным диабетом 2 типа и РЖ. Также возможна ошибка в выявлении, связанная с множественными сопутствующими заболеваниями. Пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний могут иметь более высокую вероятность прохождения лабораторных обследований что приводит к

диагностике РЖ. Эта предвзятость при обнаружении должна быть серьезно учтена в будущих исследованиях [43].

1.2.2. Клиническое стадирование рака желудка

Стадирование РЖ основывается на результатах клинического обследования (сTNM). В диагностике РЖ, как первичной, так и уточняющей, ключевую роль играют инструментальные методы исследования: эндоскопический с морфологическим исследованием биоптата; рентгенологический; ультразвуковой; компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии; лапароскопия.

Одно из ведущих мест в этом арсенале занимает компьютерная томография с контрастированием – важный метод оценки стадии РЖ, применяющийся для уточнения регионарного метастазирования и выявления отдаленных метастазов в лимфоузлы внутригрудной области, брюшной полости и забрюшинного пространства, в тоже время компьютерная томография используется для неинвазивной оценки возможного увеличения перигастральных лимфатических узлов, распространенности РЖ по брюшине и внутриабдоминальных висцеральных метастазов, особенно в печень, и для оценки глубины инфильтрации опухоли в стенку желудка, а также в динамике на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии (при метастатическом процессе – через каждые 3-4 курса противоопухолевой терапии; при планировании оперативного лечения, через 2-3 недели после окончания неoadъювантной лекарственной терапии).

В Международной классификации злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (The American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Союзом международного контроля над раковыми заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC) подробно изложены принципы стадирования РЖ.

Классификация стадий РЖ, которая учитывает глубину поражения опухолевым процессом, поражение лимфатических узлов и наличие

отдаленных метастазов имеет большое клиническое и первостепенное значение для прогностической оценки течения заболевания [64], поскольку от стадии процесса непосредственно зависит прогноз и выживаемость пациентов с РЖ [65].

1.2.3. Клинические особенности больных раком желудка

Симптоматика РЖ отличается многообразием и в большинстве случаев характеризуется отсутствием ярких патогномонических симптомов. Все многообразие жалоб, с которыми больные обращаются к врачу, можно разделить на две основные группы:

- 1) изменение общего состояния;
- 2) гастритические жалобы (характерные для хронического гастрита), которые предъявляют 2/3 больных РЖ.

Из-за неопределенности и неспецифичности симптомов РЖ в большинстве случаев диагностируется в распространенной стадии. Зачастую пациенты, особенно молодого и среднего возраста с большими компенсаторными возможностями организма, вообще не предъявляют никаких жалоб даже при наличии отдаленных метастазов. Более чем у половины больных с ранним РЖ наблюдаются жалобы неопределенного характера на периодические нерезкие боли и ощущения в эпигастрии после еды, отрыжку, изжогу, чувство тяжести, переполнения в подложечной области [66].

В условиях старения населения многие онкологические больные, подвергающиеся хирургическому лечению, страдают различными сопутствующими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания головного мозга, респираторные заболевания, почечная недостаточность, психические расстройства, а также типичным возрастным снижением основных физиологических функций [67]. Поэтому в клинической практике должны разрабатываться стратегии лечения онкологических больных,

основанные не только на стадии онкологического процесса, но и на других характеристиках, таких как возраст, работоспособность, сопутствующие заболевания и саркопения. Стоит отметить, что даже при раннем РЖ после оперативного лечения часто наблюдается снижение массы тела и связанное с этим снижение качества жизни, ввиду уменьшения объема желудка и снижения потребления пищи [68]. По этим причинам РЖ может быть более тесно связан с саркопенией, чем многие другие виды злокачественных новообразований. Несколько исследований показали, что у больных РЖ и саркопенией на момент операции отдаленные результаты были более неблагоприятными, чем у пациентов без саркопении [69-72].

Ретроспективное исследование, проведенное К. Kuwada et al. (2018), изучали медицинские записи 491 пациента с РЖ перенесших гастрэктомию с последующей оценкой томографических изображений для оценки саркопении. Авторы пришли к выводу, что саркопения в значительной степени связана с возрастом, высоким индексом массы тела, наличием сопутствующей патологии, высоким физическим статусом Американского общества анестезиологов (ASA-PS), запущенной стадией, большой кровопотерей и длительным пребыванием в стационаре, но не были существенно связаны с послеоперационными осложнениями. Однофакторный и многофакторный анализ прогностических факторов общей выживаемости показал, что саркопения является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [отношение рисков (ОР) 1,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,09, $p = 0,0454$]. Анализ смерти от других причин показал, что случаи смерти, не связанные с РЖ, были более частыми среди пациентов с саркопенией и сопутствующими заболеваниями, чем среди остальной части нашей исследуемой популяции ($p = 0,0001$), в то время как однофакторный и многофакторный анализы показали, что саркопения с сопутствующей патологией была независимым фактором риска смерти, не связанной с РЖ (HR 1,84, 95% ДИ 1,31–3,61, $p = 0,0308$), а также возрастом [73].

Установлено, что потеря массы тела после оперативного лечения является неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов с РЖ, поскольку увеличивает риск несоблюдения режима послеоперационной (адьювантной) противоопухолевой лекарственной терапии [74]. Таким образом, профилактика послеоперационной потери массы тела стала важным элементом улучшения прогнозов у больных с РЖ. Однако, Aoyama et al. (2015), сообщили, что потеря мышечной массы тела является независимым фактором риска снижения приверженности к адьювантной химиотерапии, позволяя предположить, что предотвращение потери мышечной массы может быть более важным, чем простая профилактика общего снижения веса [75]. Ожидается, что в условиях старения населения, большему числу пациентов с саркопенией потребуется хирургическое вмешательство, более широкие и глубокие знания о саркопении и ее последствиях могут стать очень важными для будущих стратегий лечения пациентов с РЖ [73].

Все большее количество исследований, показывает нам, что противоопухолевая лекарственная терапия играет прямую роль в потере мышечной массы и силы у онкологических больных, которая может сохраняться в течение нескольких лет после проведенной терапии [76–83]. Стоит отметить, что пациенты, страдающие подобными симптомами, часто не могут завершить полный объем противоопухолевого лекарственного лечения, может потребоваться перерыв в лечении, редукция доз или вовсе прекращение терапии [84–85].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что состав тела и, в частности, масса скелетных мышц играют ключевую роль в ответе на противоопухолевую лекарственную терапию, в предотвращении связанных с ней токсических эффектов, а также в прогнозировании исходов и выживаемости онкологических больных. Например, Du Bois и Du Bois (1989) предложили метод оценки фармакокинетики и дозирования лекарственных препаратов с помощью определения площади поверхности тела (ППТ) как соотношения между ростом и весом в соответствии с формулой $ППТ (m^2) =$

$([\text{рост (см}^2) * \text{вес (кг)}]/3600)^{1/2}$ [86]. Хотя этот метод и не является оптимальным, он широко используется, особенно для дозирования препаратов, характеризующихся низким терапевтическим индексом, как в случае химиотерапии, в тоже время было предложено несколько модификаций для получения лучшего приближения к ППТ [87,88]. Остается потенциальное ограничение, связанное с этим методом дозирования, заключающееся в том, что он не учитывает изменения ППТ из-за изменения массы жировой ткани. Действительно, ранее было продемонстрировано, что оценка ППТ может привести к повышению или снижению необходимой дозы препарата. Это особенно верно для противоопухолевых препаратов, большинство из которых имеют узкое терапевтическое окно, что приводит к низкой эффективности в случае недостаточной дозы или серьезным побочным эффектам в случае передозировки [89]. Chatelut et al., (2012) представили доказательства того, что клиренс различных химиотерапевтических средств часто плохо коррелирует с ППТ, что ставит под сомнение эффективность этого параметра при дозировании противоопухолевой лекарственной терапии [90]. Другое исследование, проведенное Prado et al. (2008) [91], также показало, что у онкологических больных с одинаковым ППТ, может наблюдаться высокая вариабельность мышечной массы тела, в первую очередь из-за значительных изменений массы жировой ткани. Эти данные свидетельствуют о том, что точная оценка состава тела связана с токсичностью химиотерапии и выживаемостью. Таким образом, истощение скелетной мышечной массы, составляющей меньший объем распределения противоопухолевых препаратов, может привести к непреднамеренной передозировке и усилению токсичности лекарственной терапии. Эта гипотеза была дополнительно подтверждена более свежими данными, показывающими, что пациенты с низким количеством мышечной ткани на момент постановки диагноза рака также более восприимчивы к развитию побочных эффектов после проведения химиотерапии [92].

Кроме того, несколько исследователей представили первое объяснение потери мышечной массы у онкологических больных, которые получали противоопухолевую лекарственную терапию. На основании этих данных показано, что противоопухолевые препараты (включая цисплатин, иринотекан, адриамицин и этопозид) вызывают истощение мышц непосредственно через активацию пути NF-κB и независимо от обычно задействованной системы убиквитин-протеасом или косвенно через выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, IL-6 и TNF, или путем индуцирования окислительного стресса и повреждение тканей [93-95]. Другие независимые исследования также показали, что молекулярные механизмы, объясняющие потерю размера и силы мышц у животных, перенесших рак и/или подвергшихся химиотерапии, коррелируют с активацией провоспалительных путей, снижением регуляции анаболизма и усилением мышечного протеолиза [96].

В попытке выявить некоторые механизмы, ответственные за развитие кахексии после химиотерапии, недавно исследовали роль некоторых противоопухолевых препаратов, используемых для лечения колоректального рака и других солидных опухолей, а именно FOLFOX и FOLRIRI [83]. Введение этих широко используемых схем химиотерапии здоровым мышам позволило воспроизвести некоторые изменения, характерные для раковой кахексии, включая потерю массы тела, жировой ткани и костной с развитием мышечной атрофии и слабость. Полученные данные показали, что химиотерапия привела к гиперактивации сигнального пути ERK1/2, который ранее был вовлечен в патогенез кахексии [97], а также к структурным изменениям в саркомерах и резкому истощению митохондрий мышц. Также, противоопухолевая терапия привела к нарушению окислительного метаболизма и к превращению окислительного белка в гликолитический в составе мышечных волокон [83]. Хотелось бы отметить, что саркопения не является одной из стадий кахексии. Эти два понятия являются принципиально разными, причем саркопения потенциально обратима.

Существует общее мнение, что коморбидность распространена среди онкологических больных, при этом трудно сказать, насколько это распространено. Это связано с тем, что распространенность измеряемой коморбидности варьируется, иногда резко, в зависимости от используемого показателя коморбидности, исследуемой популяции и типа злокачественной опухоли. В своем обзоре влияния сопутствующих заболеваний на применение и результаты химиотерапии среди пациентов с солидными опухолями, Lee и соавторы, показали широкий диапазон распространенности сопутствующих заболеваний от 0,4% до 90% среди онкологических больных [98].

Существует несколько причин, которые могут объяснить влияние сопутствующих заболеваний на эффективность лечения. Клиницисты могут быть обеспокоены тем, что сопутствующие заболевания увеличивают токсичность и побочные эффекты лечения, при этом лечение может быть менее эффективным в этих группах, или что ожидаемая продолжительность жизни этих пациентов недостаточна для оправдания применения потенциально токсичных препаратов [99-103]. Также возможно, что сами эти пациенты с большей вероятностью откажутся от лечения [102, 103]. В условиях старения населения и увеличения числа пациентов со злокачественными новообразованиями, лечение сопутствующих заболеваний будет играть все большую роль в современном здравоохранении. Чтобы решить эту растущую проблему, необходимо двигаться за пределами нынешней модели изучения злокачественных новообразований, основанной на одном заболевании и принять сложности изучения и сопровождения больных с сопутствующими заболеваниями [104].

В процессе противоопухолевой лекарственной терапии больные РЖ подвергаются высокотоксичному, в том числе кардиотоксичному лечению без учета функции щитовидной железы. Надлежащая диагностика (с обязательным определением тиреоидного статуса перед началом противоопухолевой лекарственной терапии) заболеваний щитовидной железы

важна для результатов терапии больных со злокачественными новообразованиями, однако не нашла своего отражения в клинических рекомендациях, за исключением применения иммунотерапии. Использование йодконтрастных средств резко повышает риск тиреоидной дисфункции особенно у лиц пожилого возраста, проживающих в йоддефицитном регионе. Недиагностированный гипотиреоз или гипертиреоз может протекать с симптомами, сходными с токсическими эффектами полихимиотерапии. С другой стороны, сниженный или повышенный основной обмен, очевидно, изменяет скорость метаболизма лекарственных средств. В совокупности, последствия измененного тиреоидного статуса могут привести к ошибочному снижению дозы противоопухолевых препаратов или даже временной отмене терапии [105, 106]. Например, симптомы гипотиреоза, такие как усталость, слабость, депрессия, снижение памяти, непереносимость холода, а также сердечно-сосудистые изменения, могут быть ошибочно отнесены к основному заболеванию или к проводимой лекарственной терапии. O.P Hamnvik и соавторы, рекомендуют рутинное определение функции щитовидной железы у пациентов, получающих противоопухолевые средства [105]. Необходимо помнить, что некоторые классические цитостатические препараты, такие как ломустин, винкристин и цисплатин оказывают воздействие на щитовидную железу *in vitro* без явных клинических проявлений [107-109]. Широко используемый 5-фторурацил для лечения большинства злокачественных новообразований способен увеличивать уровень тироксина и трийодтиронина, без изменения уровня ТТГ и клинических признаков гипертиреоза [110].

Основная функция тиреоидных гормонов – настройка метаболизма под условия внешней среды, а также управление дифференцировкой тканей. С этой определяющей ролью связаны влияния тиреоидных гормонов на обмен белков, углеводов, липидов, водно-электролитный обмен, деятельность центральной нервной системы пищеварительного тракта, гемопоэз, функции сердечно-сосудистой системы, в том числе частоты сердечных сокращений,

потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям. При отсутствии секреции гормонов щитовидной железы основной обмен падает на 40-60% относительно нормы. Повышенная функция щитовидной железы может привести к повышению основного обмена на 60-100% от нормы [111].

При тиреотоксикозе постоянно увеличено потребление кислорода (дыхание), усиливаются процессы окисления субстратов, повышается потребление жирных кислот углеводов, но при этом эффективность синтеза аденозинтрифосфата снижена. Другими словами, при гипертиреозе необходимая интенсивность энергетического обмена достигается за счет повышенного потребления кислорода и субстратов – больные худеют. Наружка для таких больных становится проблемной из-за уменьшения потенциальной возможности интенсификации энергообразования [111].

1.2.4. Морфологическая классификация рака желудка

РЖ представляет собой гетерогенное заболевание, представленное опухолями с различным патогенезом, фенотипами, потенциальным ответом на терапию и прогнозом. Существует несколько вариантов гистологической классификации РЖ, наиболее часто используется классификация по P.Lauren, предложенная в 1965 году, в которой выделяются два типа РЖ: кишечный (интестинальный) и диффузный [112].

Кишечный (интестинальный) рак состоит из железистоподобных комплексов, тубулярных и сосочковых структур высоко – и умеренно дифференцированных аденокарцином. По краям опухоли могут иногда наблюдаться участки малодифференцированной аденокарциномы. Этот тип опухоли обычно возникает на фоне кишечной метаплазии. Однако тинкториальные свойства слизи в этих раковых образованиях имеют свойство кишечного, желудочного и смешанного эпителия. Как правило, опухоль имеет четкие границы. Часто в строме отмечается внеклеточная секреция слизи и лимфоцитарная инфильтрация. Характерно наличие в опухолях MSI,

мутаций в генах KRAS, APC и p53, амплификация гена ERBB2, повышенная экспрессия онкогена бета-катенина, инактивация гастроспецифического pS2 гена, гиперметилование супрессорного гена RAR β [66, 112, 113].

Диффузный тип РЖ представлен малодифференцированной аденокарциномой, перстневидно-клеточным и недифференцированным раком. Состоит из разрозненных, обычно округлых и мелких, слабо связанных или небольших групп клеток, разбросанных среди грубой стромы, которые могут инфильтрировать стенку желудка на значительном расстоянии от видимых границ опухоли. Железистоподобные комплексы в карциноме отсутствуют или выражены слабо, иногда могут наблюдаться солидные или abortивные железистоподобные, кружевоподобные или сетчатые структуры. В цитоплазме некоторых клеток определяется секреция слизи (мукоида или муцина). «Рассыпной» тип роста клеток диффузного рака определяется слабой сцепленностью клеток друг с другом. Выявляются мутации в генах CDH1, FGFR2/KSAM и RARB, экспрессия TOP2A, потеря гетерозиготности в 17 хромосоме, инактивация RUNX3, мутация или потеря E-кадгерина, экспрессия hTERT с активацией теломеразы [66, 112, 113].

Согласно классификации P.Lauren, опухоли, которые содержат приблизительно в равных количествах интестинальный и диффузный компоненты, называют смешанными, а новообразования, которые невозможно отнести к какой-либо категории, выделены в неопределенную группу [112].

Классификация P. Lauren получила очень широкое распространение и оказалась полезной при эпидемиологических исследованиях для оценки течения РЖ, определения взаимосвязи с экологическими факторами, частотными трендами и предшествующими раку поражениями. Эпидемиологические исследования, проведенные на основании классификации Lauren, показали, что заболеваемость раком кишечного типа является показателем, характеризующим эпидемиологическую ситуацию по

РЖ в географическом регионе в целом. Считается, что кишечный тип РЖ возникает главным образом под действием экзогенных канцерогенных факторов, а диффузный - в значительной мере связан с индивидуальными генетическими особенностями организма [66, 114]. Возраст больных с диффузным РЖ относительно моложе, и такой тип рака поражает тело желудка чаще, чем интестинальный [66].

Очень близка к классификации P. Lauren классификация РЖ, предложенная S. Ch. Ming (1977). В ней, учитывая макроскопический характер роста, выделяют прогностически относительно благоприятные опухоли - экспансивный тип и карциному с худшим прогнозом - инфильтративный тип [66].

Экспансивный тип представлен четко отграниченными, экзофитными полиповидными опухолями и соответствует кишечному типу РЖ. Для инфильтративной же карциномы характерно отсутствие четких границ и инвазивный рост. Эта форма рака, соответствуя диффузному типу РЖ (Lauren, 1965), характеризуется разрозненным распространением опухолевых клеток и слабой их связью. Изъязвленные раковые опухоли примерно одинаково распределены при экспансивных и инфильтративных формах. Примерно в 30% случаев инфильтративного типа рака в поверхностных отделах могут наблюдаться тубулярные и папиллярные структуры аденокарциномы, поэтому эта патобиологическая классификация может быть применима и к группе неклассифицируемых опухолей, которые в ряде случаев не удастся отнести к кишечному или диффузному типу [66].

1.2.5. Молекулярные подтипы рака желудка

В 2014 году на основе методов современного молекулярно-генетического анализа проектом The Cancer Genome Atlas (TCGA) выполнено полномасштабное исследование 295 образцов опухолевой ткани больных РЖ, используя методы секвенирования и биоинформатики. В результате описано четыре молекулярных подтипа РЖ: опухоли, обусловленные

микросателлитной нестабильностью (MSI), EBV-ассоциированные опухоли, опухоли с хромосомной нестабильностью (CIN) и генетически стабильные опухоли (GS) (таблица 2) [115].

Таблица 2. Молекулярные подтипы РЖ

Молекулярный подтип	Молекулярные характеристики	Локализация	Пол/возраст Прогноз/терапия	Тип по классификации Лорен
MSI	1. Гиперметилирование промотора MLH1 2. Высокая частота мутаций в генах PIK3CA, KRAS/NRAS, JAK2, ERBB3, ERBB2 и EGFR 3. Изменения в двух основных генах комплекса гистосовместимости 1 класса (B2M и HLA-B)	Антральный отдел	Женщины/пожилой возраст/лучший прогноз/меньшая частота метастазирования лимфатических узлов	Кишечный подтип
EBV	1. Гиперметилирование ДНК (гиперметилирование промотора CDKN2A) 2. Мутации в генах PIK3CA, ARID1A и гене корепрессора В-клеточной лимфомы 6 3. Амплификация PD-L1/2 и JAK2 4. Активация сигнальных путей иммунных Клеток	Дно и тело желудка	Мужчины/худший прогноз	Кишечный подтип
CIN	1. Активация рецепторной тирозинкиназы сигнальных путей (RTK)/RAS 2. Амплификация MET, EGFR, HER2 и FGFR2 3. Высокая частота мутаций TP53 4. Изменения в генах-супрессорах опухолей SMAD 4 и APC	Область желудочно-пищеводного перехода и кардия желудка	Наибольшая польза от адьювантной химиотерапии	Кишечный подтип
GS	1. Мутации в генах CDH1 и RHO-family GTPase (RAS) 2. Активация ангиогенеза и клеточной адгезии (E-cadherin) 3. Слияние генов CLDN18/ARHGAP	Антральный отдел	Молодой возраст /лучший прогноз/ наименьшая польза от адьювантной химиотерапии	Диффузный тип

Азиатская группа исследования рака (ACRG) установила еще одну классификацию на основе транскриптомного опухолевого профиля. Проанализирован уровень экспрессии мРНК 300 опухолей пациентов, на основе чего были выделены 4 подтипа: микросателлитная нестабильность (MSI), микросателлитная стабильность с признаками перехода от эпителия к мезенхиме (MSS/EMT), микросателлитная стабильность с активностью опухолевого супрессора p53 (MSS/TP53) и микросателлитная стабильность с потерей активности супрессора p53 (MSS/TP53-) [116].

Подтип EMT представлен преимущественно диффузным подтипом по классификации Lauren, чаще диагностируется у молодых больных. Характерной чертой этого подтипа является низкая клеточная адгезия, за счет мутации гена CDH1 (E-кадгерин). Больные с подтипом EMT РЖ имеют крайне неблагоприятный прогноз, обусловленный высокой частотой рецидивирования и быстрым прогрессированием болезни за счет потери межклеточных контактов. MSI позитивные опухоли преимущественно выявляются на ранних стадиях, 60% из них ассоциировано с кишечным подтипом и сопровождаются высокой частотой мутаций генов PIK3CA, KRAS, ARID1A, ALK и потерей экспрессии MLH1/PMS2. MSS/TP53 + позитивные опухоли имеют высокую распространенность мутаций в генах APC, KRAS, PIK3CA, ARID1A и SMAD4, амплификацию гена CCNE1. MSS/TP53 - отрицательные опухоли представлены в основном кишечным подтипом по классификации Lauren, и 17 характеризуется наличием амплификаций генов EGFR, MYC, ERBB2 и CCNE1 [116].

В связи с молекулярной гетерогенностью РЖ традиционные классификации, основанные на морфологии опухолей, не всегда позволяют подобрать оптимальную для пациента тактику терапии. Одним из важнейших направлений исследований является установление связи молекулярно-генетических подтипов РЖ и ответа опухоли на терапию, а также разработка новых терапевтических агентов для успешного лечения пациентов.

Однако на современном этапе развития медицинской науки, полихимиотерапия является базовым лекарственным методом лечения РЖ.

1.3. Принципы лечения больных раком желудка

1.3.1 Базовые схемы противоопухолевой лекарственной терапии и используемые препараты

Выбор лечебной тактики осуществляется мультидисциплинарным консилиумом на основании результатов обследования с определением клинической стадии заболевания, функционального состояния больного. Лечебная тактика больных РЖ определяется степенью распространенности опухолевого процесса, а также на основании общего соматического состояния пациента, при этом основным методом радикального лечения является оперативное вмешательство, дополняемое в большинстве случаев проведением противоопухолевой лекарственной терапией [117]. Применение двухкомпонентной или трехкомпонентной цитостатической терапии остается методом первого выбора лекарственного лечения РЖ.

Комбинированное лечение больных РЖ осуществляется в объеме проведения периоперационной противоопухолевой лекарственной терапии при $cT \geq 2N$ любоеM0, режимом выбора является схема FLOT [118,119-123]. Немецкое исследование AOI (2019), показало, что проведение четырех курсов периоперационной противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FLOT привело к достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с химиотерапией по схеме ECF [121]. При наличии противопоказаний к проведению противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FLOT (ослабленное состояние пациента, возраст), рекомендовано проведение лекарственной терапии по схеме mFOLFOX6 или XELOX для улучшения выживаемости пациентов [122, 123]. В свою очередь, в случае начала лечения с проведения оперативного лечения R0 и pTлюбоеN1–3M0, pT4N0M0 или pT3N0M0 при наличии одного или нескольких

негативных факторов прогноза, рекомендовано проведение адъювантной противоопухолевой лекарственной терапии [118,124,125]. После проведения оперативного вмешательства в объеме R 1/2 на первом этапе лечения – адъювантная химиолучевая [126,127] или противоопухолевая лекарственная терапия [124,125].

Проведение адъювантной противоопухолевой лекарственной терапии по схеме XELOX в течение 6 месяцев, рекомендовано начинать через 4-6 месяцев после проведения оперативного вмешательства, при отсутствии осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Стоит отметить, что при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефекте системы репарации неспаренных оснований (dMMR) в опухоли, согласно результатов ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения адъювантной противоопухолевой лекарственной терапии сомнительна, но окончательные выводы делать преждевременно, ввиду недостаточного количества пациентов в исследовании [125, 128, 129].

Основным методом лечения при местно-распространенном нерезектабельном и метастатическом РЖ является проведение паллиативной (лечебной) противоопухолевой лекарственной терапии [118, 130, 131–150]. При выборе режима лекарственной терапии необходимо основываться на оценке общего состояния пациента, сопутствующей патологии, токсическом профиле схем терапии и HER2-статусе опухоли. Оценка эффективности лекарственной терапии выполняется каждые 6-8 недель. В качестве первой линии лечения используются следующие схемы лекарственной терапии: XELOX, CF, CX, FOLFOX, IF, FOLFIRI, данные режимы являются равноэффективными, отличаясь лишь по профилю токсичности [130-135].

Ослабленным пациентам в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или обремененный сопутствующей патологией средней степени тяжести, рекомендовано проведение двойных комбинаций (XELOX, FOLFOX) или монокимиотерапии (Капецитабин) в редуцированных дозах, при улучшении

общего состояния – проведение комбинированных режимов лечения [118, 130, 145]. Назначение трехкомпонентных режимов противоопухолевой лекарственной терапии (DCF, mDCF, FLOT, FOLFORINOX, EOX) рекомендовано пациентам в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов [131, 135, 137-144]. При общем тяжелом состоянии пациентов с РЖ или наличии тяжелой сопутствующей патологии, показано проведение симптоматической терапии [118,130]. Длительность противоопухолевой лекарственной терапии составляет 18 недель, с последующим динамическим наблюдением до прогрессирования процесса [118, 130]. При наличии HER 2+ РЖ, к режимам лекарственной терапии, а качестве первой линии лечения, добавляется таргетная терапия препаратом трастузумаб с последующей поддерживающей монотерапией трастузумабом до прогрессирования болезни [146-150].

При прогрессировании заболевания, в качестве второй линии лечения применяются препараты, не вошедшие в первую линию лечения. В частности, в качестве второй линии терапии пациентам со статусом ECOG 0–2 применяются следующие режимы лечения: иринотекан, доцетаксел, еженедельный паклитаксел [151-156]. Добавление к еженедельному паклитакселу, таргетного препарата рамуцирумаб (анти-VEGFR-2 антитело) достоверно улучшает объективный эффект, ВВП и ОВ по сравнению с одним паклитакселом [156]. При прогрессировании заболевания на таксанах, добавление рамуцирумаба показано к схеме FOLFIRI или иринотекану в монорежиме [158-160]. Рамуцирумаб в монотерапии также продемонстрировал достоверное улучшение ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [157].

В качестве третьей линии противоопухолевой лекарственной терапии пациентам в удовлетворительном общем состоянии и экспрессией PD-L1 CPS \geq 1 рекомендуется применение иммунотерапии пембролизумаб [161]. При опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, начиная со

второй линии. Иммуноterapia ниволумаб, в целях улучшения выживаемости пациентов (с 4,14 до 5,26 мес. [HR 0,62 (0,51–0,76), $p < 0,0001$], 1-годуичную выживаемость – с 11,6 до 27,3%, 2-годуичную выживаемость – с 3,2 до 1,6 %) применяется вне зависимости от экспрессии PD-L1[162-164] .

1.3.2. Профиль токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов используемых в лечении больных раком желудка

Профиль токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов, используемых в первой линии лечения больных РЖ варьиабелен, и включает различные варианты токсических осложнений гематологического и негематологического профиля. Трехкомпонентная схема противоопухолевой лекарственной терапии FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил) обладает большим количеством неблагоприятных событий, по сравнению с двухкомпонентными режимами (FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) и XELOX (Оксалиплатин, капецитабин).

В частности, доцетаксел, характеризуется развитием лейкопении, анемии, тромбоцитопении, головной боли, кашля, одышки, снижения аппетита, диареи, тошноты, рвоты, повышения активности АСТ и АЛТ, миалгий, артралгий, астении, отеков и сыпи. Оксалиплатин обладает схожими неблагоприятными эффектами, в частности развитием умеренной миелосупрессии, тошноты, рвоты, диареи, парестезий иногда судорог, дизестезий околоротовой полости и верхних дыхательных и пищеварительных путей, которая может вызывать клиническую картину ларингоспазма без анатомического субстрата. 5-фторурацил, активно используемый в лечении злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, применение препарата сопровождается развитием стоматита, диареи, тошноты, лейкопении, тромбоцитопении, анемии, иногда – агранулоцитоза. Кальция фолинат (лейковорин), который является биохимическим модулятором фторпроизводных пиримидина, редко вызывает развитие аллергических реакций, при применении в высоких дозах

характеризуется нарушением сна, возбуждением, депрессией, нарушениями со стороны органов желудочно-кишечного тракта, а при применении с 5-фторурацилом усиливает его токсические проявления. В схему полихимиотерапии XELOX, входит таблетированный препарат капецитабин, из основных побочных действий можно отметить развитие диареи, тошноты, рвоты, болей в животе, стоматита, ладонно-подошвенного синдрома (парестезии, безболезненный или болезненный отек и покраснение, шелушение, образование волдырей), слабости, мукозита, лихорадки, астении и сонливости, головная боли, головокружения и бессонницы [3].

1.4 Прогнозирование тяжелой токсичности в онкологии: фармакогенетика, метаболомика и дисмикрэлементозы

В настоящее время при выборе оптимального вида и интенсивности лечения различных заболеваний, в том числе онкологических, ориентируются не только на параметры основной болезни, но и на ряд клинически значимых характеристик больного, таких как возраст, пол, образ жизни пациента, включая вредные привычки, на сопутствующие заболевания и т.д. Стандартные клинические и морфологические параметры не позволяют с уверенностью предсказать, какие препараты окажутся эффективными для данного больного, из-за чего выбор схем химиотерапии носит в известной мере эмпирический характер, что чревато развитием лекарственной устойчивости и нарастанием побочных эффектов. Требуется поиск дополнительных критериев, указывающих на чувствительность опухоли к цитостатикам и повышенный риск осложнений [6, 165].

В последние годы важное место в планировании предстоящего лечения занимает так называемое фармакогенетическое тестирование, то есть оценка полиморфизмов генов, ассоциированных с реализацией эффектов лекарств. Выявление генетических полиморфизмов, ответственных за эффективность и токсичность классических цитостатиков и низкомолекулярных таргетных препаратов является важным этапом в планировании схемы

противоопухолевой лекарственной терапии. Обнаружив у больного полиморфизмы, влияющие на активность ключевых ферментов, отвечающих за транспорт или (ин)активацию того или иного препарата, можно точнее предсказать его фармакокинетику и фармадинамику. Наряду с частыми полиморфизмами существенную роль могут играть более редкие, причем их суммарный вклад может быть даже более значимым [6, 165].

При изучении клинических рекомендаций, выявлено, что они включают только информацию о стандартных схемах, режимах назначения противоопухолевых препаратов и последовательности их применения (первая, вторая и т.д. линии терапии) при лечении опухолей разных локализаций. Кроме того, для таргетных препаратов, действие которых направлено на определенную мишень, отмечается необходимость оценки экспрессии этой мишени или соматической мутации в опухоли. Анализ показал, что данные, касающиеся персонализации лечения, основанной на фармакогенетическом анализе с целью контроля токсичности и эффективности классических химиотерапевтических препаратов, а также низкомолекулярных таргетных препаратов, не являются предметом практических рекомендаций обществ клинических онкологов России. Исключение составил один случай, а именно указание на то, что исследование активности фермента DPYD является важной опцией при назначении фторпиримидинов больным метастатическим колоректальным раком, стоит отметить, что в рекомендациях по РЖ не указано о необходимости тестирования на активность фермента DPD, хотя фторпиримидины являются одними из необходимых цитостатических средств в лечении РЖ [165].

Целью фармакогенетического исследования является персонализация по дозам и интенсивности терапии стандартных схем лечения, рекомендованных клиническими рекомендациями, но не об изменении самих стандартов лечения.

Анализ большого массива данных показал, что к настоящему времени зависимость биологических эффектов препаратов от полиморфизмов одного или нескольких генов выявлена для многих противоопухолевых препаратов. В таблице 3 приведены отдельные противоопухолевые средства, применяемые в лечении РЖ, для которых индефицированы более 30 генов, полиморфизм которых влияет на биологическую активность перечисленных соединений [165].

Таблица 3. Зависимость биологических эффектов противоопухолевых препаратов от полиморфизмов генов

№ п/п	Противоопухолевые препараты	Гены
1	Капецитабин	<i>DPYD, MTHFR, TYMS</i>
2	Фторурацил	<i>DPYD, MTHFR, GSTP1, UMPS, NQO1, TYMS</i>
3	Иринотекан	<i>UGT1A1, C8orf34, SEMA3C</i>
4	Оксалиплатин	<i>MTHFR, SLCO1B1, ABCB1, MTRR, ATIC</i>
5	Платиносодержащие препараты	<i>GSTP1, ERCC1, NQO1, DYNC2H1, XRCC1</i>

Для классических цитостатиков фармакогенетическое тестирование проводят для генов, продукты которых (ферменты) участвуют в метаболизме препаратов и, соответственно, могут влиять на эффективность и токсичность лекарственных средств [165].

Одним из новых направлений в генетике и молекулярной онкологии – метаболомика, которая помогает практикующим врачам и диагностике и прогнозе различных заболеваний. Метаболомика – область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе, будь то клетка, орган или организм в целом. Метаболом, или метаболический профиль представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов (<1500 Да) биологического образца, являясь уникальным химическим «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [166].

Накопленные факты и знания метаболомики могут быть использованы для обнаружения новых биомаркеров, а также для выявления побочных

эффектов лекарственных препаратов и поиска новых химических соединений в процессе разработки. Основным фактором, обуславливающим межличностные отличия в воздействии лекарственных средств, является изменение метаболического фенотипа, на которое влияет не только генотип, но и факторы окружающей среды, такие как состояние питания, микрофлора кишечника, возраст, болезнь и комбинированное или отдельное введение других препаратов. Таким образом, хотя генетическая изменчивость очень важна, маловероятно, что персонализированная лекарственная терапия будет доступна для широкого круга основных заболеваний с использованием только геномных знаний. Метаболические закономерности, характерные для индивидуума, могут быть использованы для диагностики заболеваний, прогнозирования будущих болезней человека и их ответной реакции на лечение. Оценка эффективности и токсичности препаратов в условиях клиники с метабономными технологиями является решающим фактором для ускоренного создания реальной персонализированной терапии и фармакогеномики [167].

За выведение ксенобиотиков, в том числе противоопухолевых препаратов, из клетки ответственны главным образом АТФ-связывающие кассетные транспортеры, или АВС-транспортеры (АВС - АТФ-Binding Cassette). Из 48-и известных на сегодня АВС-транспортеров около половины участвуют в формировании лекарственной резистентности. Эти белки не проявляют высокой субстратной специфичности и опосредуют множественную лекарственную устойчивость - невосприимчивость опухолевых клеток одновременно к целому ряду препаратов разного строения и механизма действия [168]

Выделяют две фазы метаболизма лекарственных препаратов. Реакции первой фазы включают модификацию имеющихся или образование новых функциональных групп, либо расщепление молекулы путем окисления, восстановления, гидролиза. Реакции второй фазы – это конъюгация ксенобиотиков или их метаболитов с эндогенными молекулами, например,

глутатионом, глицином, сульфатом, глюкуроновой кислотой, ацилирование, метилирование; образовавшиеся метаболиты затем выводятся почками или печенью с мочой или желчью. Различные лекарственные препараты могут проходить обе или только одну из фаз метаболизма. Ферменты реакций первой фазы включают оксидазы, дегидрогеназы, деаминазы и гидролазы [169]. Детоксикация с помощью цитохромов Р450, или цитохром-Р450-зависимых монооксигеназ, является примером реакций первой фазы. Цитохромы Р450 (СYP - cytochrome Р450) – большая группа ферментов, присутствующих в мембранных структурах и защищающих организм от токсичных компонентов, принимая участие в биотрансформации ксенобиотиков, в том числе противоопухолевых препаратов, а также различных эндогенных соединений (жирных кислот, стероидов, простагландинов, лейкотриенов и ненасыщенных жиров) [168].

На протяжении десятилетий было хорошо известно, что нарушения концентрации микроэлементов могут привести к повреждению клеток, ДНК и дисбалансу окислительной нагрузки, причем оба последних упомянутых процесса могут вызвать злокачественную трансформацию [170-173]. Работ по изучению влияния дисмикроэлементозов на неблагоприятные события противоопухолевой лекарственной терапии по данным поисковой системы Pubmed нами не обнаружено, что, несомненно, требует дальнейших исследований на большей выборке пациентов. Большое количество исследований направлено на изучение содержания уровня микроэлементов у больных РЖ в различных биологических образцах организма. Так, Janbabaı G. et al. (2018), оценивали уровень микроэлементов в волосах и ногтях 73 больных РЖ и 83 контрольных больных. Результаты исследования показывают, что существует связь между увеличением содержания Cu, K, Li, P, Se и Fe и развитием РЖ, что может быть потенциальным диагностическим маркером для прогнозирования прогрессирования рака [174]. Kohzadi S. et al (2017), оценивали уровень микроэлементов в образцах опухолевой ткани и слизистой оболочки желудка без морфологических признаков опухолевого

роста 35 больных РЖ и образцах морфологически неизменной слизистой оболочки 30 здоровых добровольцев. Исследование показало, более высокую концентрацию Fe, Mg и As в образцах опухоли и Cr, Cu, Ca и Ni - в слизистой оболочке без морфологических признаков опухолевого роста больных РЖ. При сравнении опухолевых и неопухолевых образцов медь была единственным металлом, содержание которого было значительно выше в образцах РЖ ($p < 0,05$), концентрация Cr показала обратную закономерность ($p = 0,02$). [175] Исследование, проведенное в Турции (2022), по изучению содержания уровня микроэлементов в сыворотке крови больных раком пищевода, желудка и толстой кишки, а также здоровых добровольцев, показало, что средние уровни Cd и Ni в сыворотке крови у пациентов с раком пищевода и желудка были значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ и $< 0,005$), при этом содержание Co в сыворотке больных раком пищевода был значительно ниже, чем в контрольной группе и больных РЖ ($p < 0,002$). Уровень Fe и Mn в сыворотке крови всех групп рака (пищевода, желудка и толстой кишки) были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ и $0,002$). Уровень Cu, Mg, Pb и Zn существенно не отличались у всех больных новообразованиями по сравнению с контрольной группой. Авторами выявлен дефицит пяти микроэлементов (Fe, Mn, Cd, Ni, Co) у больных раком пищевода, желудка и толстой кишки, что может быть вызвано потреблением микронутриентов опухолью и нутриционной недостаточностью у больных злокачественными новообразованиями на поздних стадиях [176].

1.5 Роль биоинформатики и искусственного интеллекта в профилактике тяжелой токсичности

Искусственный интеллект в медицине является неотъемлемой частью современного здравоохранения. Он предлагает уникальные возможности для более точной диагностики, персонализированного лечения и разработки

новых лекарств. Внедрение искусственного интеллекта позволяет улучшить результаты лечения, снизить риски и затраты на здравоохранение [177]. Для прогнозирования течения различных заболеваний широко используются математические модели, позволяющие на основании исходных характеристик предсказать его течение, развитие осложнений, летальный исход и другие параметры [178, 179]. Искусственный математический нейрон является структурной единицей искусственной нейронной сети (рисунок 2), в свою очередь нейронная сеть формирует слои (входной, скрытый и выходной), которые составляют ее структуру (рисунок 3). В многослойном перцептроне каждый нейрон предыдущего слоя связан с помощью синапсов с каждым нейроном следующего слоя [179].

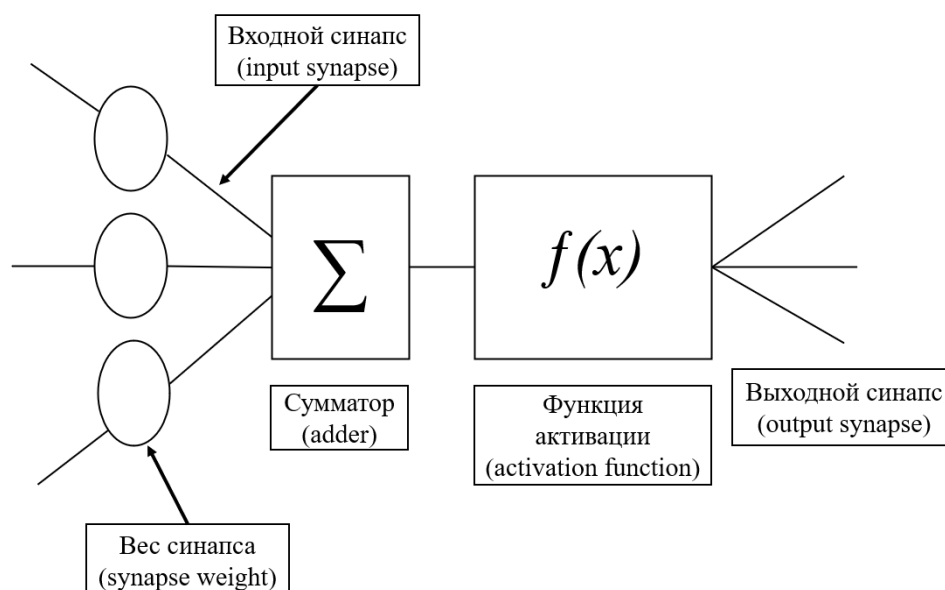


Рисунок 2. Структурная единица искусственной нейронной сети – искусственный математический нейрон

На нейроны входного слоя математически «подаются» сигналы, описывающие характеристики заболевания, демографические данные, информацию о терапии в анамнезе и др. Далее все полученные каждым нейроном входного слоя данные передаются на каждый нейрон скрытого слоя, в рамках которого происходит работа классического математического нейрона, которая включает в себя следующие процессы:

1. Каждому математическому синапсу придается определенный вес, на который умножается значение, приходящее по этому синапсу.

2. Перемноженные на соответствующие коэффициенты значения со всех синапсов нейрона скрытого слоя подаются на сумматор данного нейрона, в котором суммируются в одно значение.

3. Значение сумматора преобразуется с помощью ряда математических функций, с целью привести его к определенному диапазону.

4. Преобразованное и приведенное к определенному диапазону значение сумматора подается на все нейроны следующего слоя нейронной сети (следующего скрытого слоя или выходного слоя) [179].

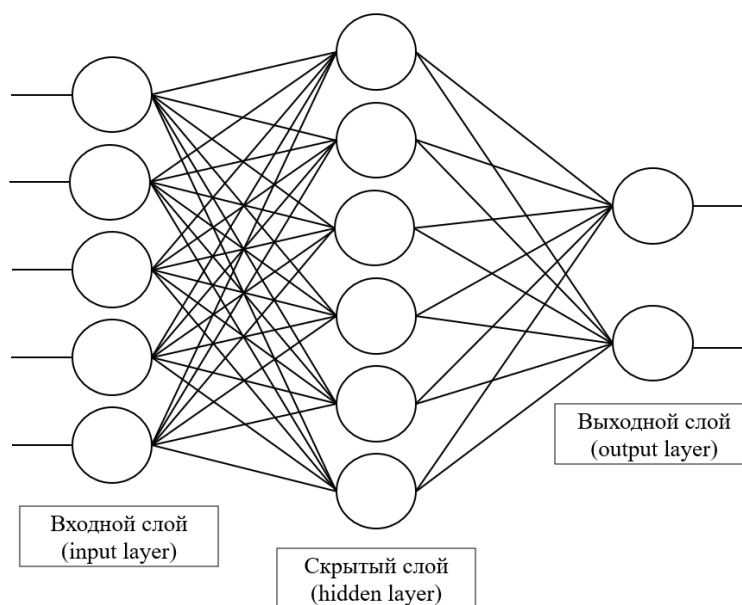


Рисунок 3. Общая структура нейронной сети

Следует отметить, что исходно сама по себе такая нейронная сеть не имеет возможности провести верную классификацию, для этого ее необходимо обучить на выборке объектов с заранее известными классами. Данная выборка делится на две неравные части – обучающую выборку (70% от первоначальной базы данных) и тестовую выборку (30% от первоначальной базы данных). Обучающая выборка используется для непосредственного обучения нейронной сети, а тестовая – для оценки качества классификации (проверки эффективности разделения объектов на

классы). Таким образом, последовательно осуществляется «проведение» информации обо всех объектах обучающей выборки по нейросети с коррекцией весов синапсов так, чтобы максимальное число объектов было классифицировано правильно. После окончания обучения нейронной сети осуществляется оценка качества классификации с помощью данных об объектах, входящих в тестовую выборку [179].

Таким образом, обобщая выше приведенные данные литературы, представляется наиболее актуальным поиск новых предикторов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Для достижения поставленной цели и выполнения задач проведено открытое сплошное проспективное исследование с октября 2021г. по март 2023г. Сбор клинического материала осуществлялся на базе химиотерапевтического отделения №1 (круглосуточный стационар противоопухолевой лекарственной терапии) ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). Протокол научного исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 11 от 26.11.2021 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России). Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации ВМА «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» и требованиями надлежащей клинической практики. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие.

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.

Всего на основании представленных выше критериев в исследование включено 152 больных локализованным, местнораспространенным и метастатическим РЖ. Стадийная структура процесса представлена I стадией - 2 человека, II стадией – 28 человек, III стадией – 64 человека, IV стадией - 58 человек.

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 неoadьюватной 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 мг/м² в режиме непрерывной 48-часовой инфузии, цикл 14 дней); при метастатическом РЖ – FOLFOX (Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м² в режиме непрерывной 46-часовой инфузии, цикл 14 дней) или XELOX (Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² с 1 по 14 день, цикл 21 день). Курсовая доза препаратов рассчитывалась, исходя из площади поверхности тела пациента (ППТ). Подсчет дозы осуществлялся согласно утвержденной инструкции к применению лекарственного средства. Комплексное обследование пациентов проводилось согласно отечественным клиническим рекомендациям [117], а также дополнительно для выполнения поставленных задач оценивали: СМН и уровень микроэлементов (медь, цинк, селен, марганец) в плазме крови до инициации полихимиотерапии и в динамике, ТТГ в плазме крови до начала лечения. Описание методик отражено ниже.

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 + адъюватная 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).

Группу А составили 20 человек с I (два человека), II (семь человек) и III (11 человек) стадией РЖ. Двум пациентам при I стадии РЖ проведено радикальное оперативное лечение (дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2) и адъюватная полихимиотерапия по схеме XELOX ввиду наличия факторов риска неблагоприятного прогноза (низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или

периневральной инвазии, возраст менее 50 лет или отсутствие D2 диссекции, патоморфологическое исследование менее 16 лимфатических узлов). Семи пациентам при II стадии РЖ группы А проведено радикальное оперативное лечение (проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия с лимфодиссекцией D2) и адьювантная полихимиотерапия по схеме XELOX. 11 пациентам группы А с III стадией РЖ проведено радикальное оперативное лечение (гастрэктомия с лимфодиссекцией D2) и адьювантная полихимиотерапия по схеме XELOX.

Группу Б составили 50 человек, 15 больных со II стадией и 35 больных с III стадией заболевания. Пациентам проводилась периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT и радикальное оперативное лечение в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Группу В составили шесть человек II стадией, 18 человек III стадией и 46 с IV стадией онкологического процесса. Шесть человек со II стадией заболевания не подверглись операции согласно утвержденным алгоритмам клинических рекомендаций по РЖ ввиду отказа от проведения оперативного пособия и продолжили полихимиотерапию по схеме FLOT. 15 человек с III стадией заболевания были неоперабельны или нерезектабельны и продолжали полихимиотерапию по схеме FLOT или FOLFOX, трое отказались от проведения оперативного лечения и продолжили лечение по схеме FLOT. 46 человек с IV стадией заболевания проводилась лечебная (паллиативная) полихимиотерапия по схеме FOLFOX или XELOX.

В группу Г включено 12 человек, подвергшихся паллиативному оперативному лечению (обходной гастроэнтероанастомоз) и проведению лечебной (паллиативной) полихимиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX. Распределение больных на группы отражено на рисунке 1. Таким образом, всего схему FLOT получили 74 (49,0%) пациента, FOLFOX 34 (22,0%) пациента и XELOX 44 (29,0%) больных.

2.2 Методы исследования

В соответствие с поставленными задачами использованы основные (обязательные) и дополнительные (к утвержденным клиническим рекомендациям) методы исследования. По спектру и кратности обязательные методы исследования проводились в соответствии с клиническими рекомендациями по РЖ [117] и включали общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования.

2.2.1 Клинические методы 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) с помощью классического ростомера, массу тела (кг) с помощью электронных медицинских весов ВМЭН-200 (РФ). Индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывали по стандартной формуле: $\text{ИМТ} = m/h^2$, где: m – масса тела (кг), h – рост (м). ППТ (м^2) рассчитывали по формуле Дюбуа: $\text{ППТ} = 0.007184 * \text{рост}^{0.725} * \text{масса тела}^{0.425}$. 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 г/л у мужчин, <120 г/л у женщин), лейкоцитопению (лейкоциты $<4,0 * 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопению (тромбоциты $<180 * 10^9/\text{л}$). Негематологическая токсичность включала гипопропротеинемию (снижение

общего белка плазмы крови менее 60 г/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: всем пациентам проводилось измерение артериального давления на пятой минуте в положении лежа на спине, а также после самостоятельного перехода пациента в вертикальное положение на первой и третьей минуте в положении стоя методом Короткова с помощью сфигмоманометра до инициации и после четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Ортостатическая, или постуральная гипотензия, определялась как снижение систолического артериального давления на 20 мм рт.ст. (в случае наличия артериальной гипертензии на 30 мм рт.ст.) и/или диастолического на 10 мм рт.ст. и более, или снижение артериального давления менее 90 мм рт.ст. в течение трех минут после перехода в вертикальное положение. Также в качестве кардиоваскулярной токсичности рассматривались манифестация и/или прогрессирование артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), венозные тромботические и тромбоэмболические осложнения.

Диагноз ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, доброкачественная патология щитовидной железы (диффузные и узловые изменения) и органов репродукции устанавливался после сбора анамнеза и данных полученных при анализе заключений терапевта, кардиолога и др.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

А) Обязательные лабораторные методы обследования

Проведены всем пациентам, включенным в исследование в соответствии с утвержденной кратностью. Перечень обязательных лабораторных исследований включал в себя общий клинический (гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, тромбоциты, лейкоциты,

нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, мочеви́на, креатинин, АЛТ, АСТ), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, протромбиновое время и международное нормализованное отношение) и общий анализ мочи.

Клинический анализ крови с оценкой стандартных параметров проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 (Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU-5800 (Соединенные Штаты Америки, Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Коагулограмма выполнялась на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2000i (Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Общий анализ мочи выполнялся на гибридном анализаторе FUS-2000 (Китай) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

Обязательные лабораторные исследования проводились на базе централизованной лаборатории ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова».

Б) Дополнительные методы исследования

- **Определение концентрации селена, меди, цинка и марганца в плазме крови** проведено у 100 больных дважды. Забор крови осуществлялся перед инициацией первого курса противоопухолевой терапии и перед пятым днем болезни (152 и 144 человека соответственно). Дальнейший отбор проб 100 человек проводился рандомно (линейным конгруэнтным методом).

Концентрация микроэлементов в плазме крови, осуществлялась на базе частной лаборатории «Вита-Лаб», лицензия на осуществление медицинской деятельности № Л041-01147-46/00368595, выдана 28.01.2021г. за счет средств Курского государственного медицинского университета.

Исследование 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. Суть метода заключается в том, что исследуемый образец с помощью перистальтического насоса подается в распылитель, в котором потоком аргона превращается в аэрозоль. Аэрозоль через центральный канал плазменной горелки попадает в плазму, где под воздействием высокой температуры (7000–8000 К) вещества, содержащиеся в пробе, диссоциируют на атомы и ионизируются. Образовавшиеся положительно заряженные ионы проходят через систему ионной оптики в анализатор, где происходит фильтрация их по отношению массы к заряду (m/z) и детектирование интенсивности ионного потока. В результате спектрометр выдает интенсивность сигнала на заданном m/z .

- **определение ТТГ в плазме крови**

Уровень ТТГ в плазме крови у 100 больных РЖ определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест системы «ТТГ-ИФА-БЕСТ» на базе централизованной лаборатории ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» до проведения лучевых методов исследования с использованием йодсодержащих контрастных средств и инициации противоопухолевой лекарственной терапии. Отбор проб носил рандомный характер (см. выше). Нормальным значением уровня ТТГ считали диапазон от 0,4 до 4,0 мкМЕ/мл. Оценка тиреоидного статуса пациента путем определения ТТГ является скрининговым исследованием в эндокринологии. Важнейшим аспектом его трактовки является установление именно исходного уровня ТТГ ввиду того, что введение йодконтрастных средств, в том числе последнего поколения, способно существенно изменить функцию щитовидной железы, что неизбежно влечет за собой отклонения в уровне ТТГ.

Определение концентрации ТТГ и микроэлементов проводилось одномоментно, полученные образцы крови хранились при температуре минус

30 градусов по Цельсию. Нормальным значением уровня ТТГ считали диапазон от 0,40 до 4,0 мкМЕ/мл.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

А) Обязательные методы исследования

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.

Б) Дополнительные методы исследования

- **оценка скелетно-мышечного индекса (СМИ)**

Для уточнения количества скелетных мышц, динамики потерь использовали подсчет СМИ по компьютерным томограммам. Подсчет СМИ в утвержденный протокол описания компьютерной томографии при раке РЖ не входит. 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 [38, 39], не более чем за один месяц до даты госпитализации, а также через 2-3 недели после проведения четвертого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Таким образом, кратность выполнения КТ органов брюшной полости составила не менее двух раз.

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). Для данной анатомической области, пропорции между мышечной массой и жировой тканью хорошо соотносятся с общими пропорциями для всего тела. Это означает, что данная область может быть использована независимо от индекса массы тела (ИМТ). Особенностью этого среза является то, что в нем наименее представлены паренхиматозные органы брюшной полости и костные структуры, что упрощает сегментацию мышечной и жировой ткани [233-236]. После выделения всех поперечно-полосатых мышц (правая и левая прямая мышца живота, внутренняя и наружная косая мышца живота, большая поясничная мышца, поперечная мышца живота, мышца выпрямляющая позвоночник, квадратная мышца поясницы) на двух срезах сумму их площадей для каждого рассчитывали в полуавтоматическом режиме, затем вычисляли среднее арифметическое (рисунок 4). Пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивали как саркопению, принимали значения $52,4 \text{ см}^2 / \text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2 / \text{м}^2$ для женщин.



Рисунок 4. Оценка площади скелетных мышц на уровне L3 с использованием компьютерной томографии.

2.3 Дизайн исследования

Дизайн исследования подразумевал выполнение обязательных методов исследования с кратностью установленными клиническими рекомендациями и дополнительных диагностических методик согласно исходной научной концепции работы: определение ТТГ в плазме крови однократно, после гистологической верификации диагноза по результатам ФГДС, до проведения первого КТ исследования с использованием контрастного препарата (клинического стадирования процесса). Забор крови для дальнейшего определения концентрации микроэлементов в плазме крови осуществлялся перед первым и перед пятым курсом ПХТ (через 4 недели после проведения оперативного вмешательства, а также через 2 и 3 недели полихимиотерапии по схеме FLOT, FOLFOX и XELOX соответственно).

Таблица 4. Кратность основных обследований больных

	До начала ПХТ N=152	После 4 курса ПХТ N=144*	После 8 курса ПХТ N=75**
Клинико-лабораторные обследования, включая оценку характера и тяжести токсических осложнений	152	144	75
ТТГ плазмы крови	100	-	-
Микроэлементы (Cu, Zn, Se, Mn) плазмы крови	100	100	-
СМИ	152	144	75
Δ СМИ	-	144	75

* 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

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 (рисунок 5). Кратность проведения основных и дополнительных методов обследования пациентов, включенных в исследование, а также основные причины выбытия больных из исследования представлена в таблице 4.

Отказалось от проведения после 4 курса полихимиотерапии ввиду низкой комплаентности 14 (9,7%) пациентов, у 49 (34,0%) пациентов выявлено прогрессирование заболевания на фоне первой линии противоопухолевой лекарственной терапии. Тяжелой токсичности у данной категории больных не отмечалось, однако отмечалась общая неудовлетворенность применяемым лечением и прогнозом несмотря на неоднократные беседы с лечащим врачом и клиническим психологом.

2.4 Статистическая обработка данных

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 для прогнозирования уровня

1. гемоглобина,
2. лейкоцитов,
3. тромбоцитов,
4. общего белка крови,
5. степени тяжести цитолитического синдрома,
6. тошноты,
7. рвоты,
8. диареи,
9. запора,
10. стоматита,
11. алопеции,
12. ладонно-подошвенного синдрома,
13. дисрегуляции 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 как без учета данных параметров, так и с учетом данных параметров с оценкой чувствительности каждого варианта.

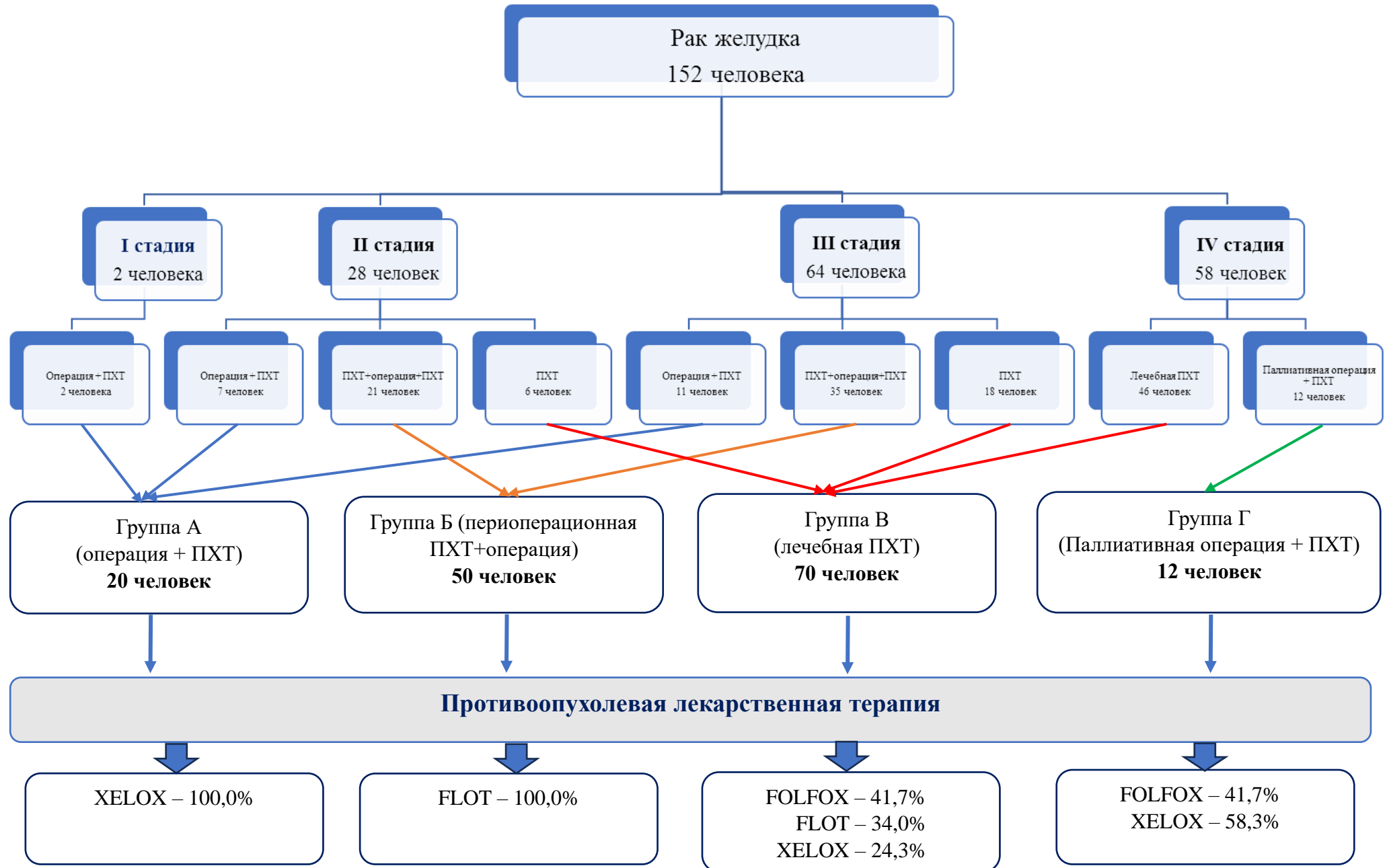


Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от примененного лечебного алгоритма

ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ, МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ И ЛУЧЕВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

3.1 Результаты обязательных методов обследования

3.3.1 Клиническая характеристика больных

Клинико-демографическая характеристика пациентов групп А, Б, В, Г представлена в таблице 5. 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 6). Клинических наблюдений кахексии среди больных, включенных в исследование не выявлено.

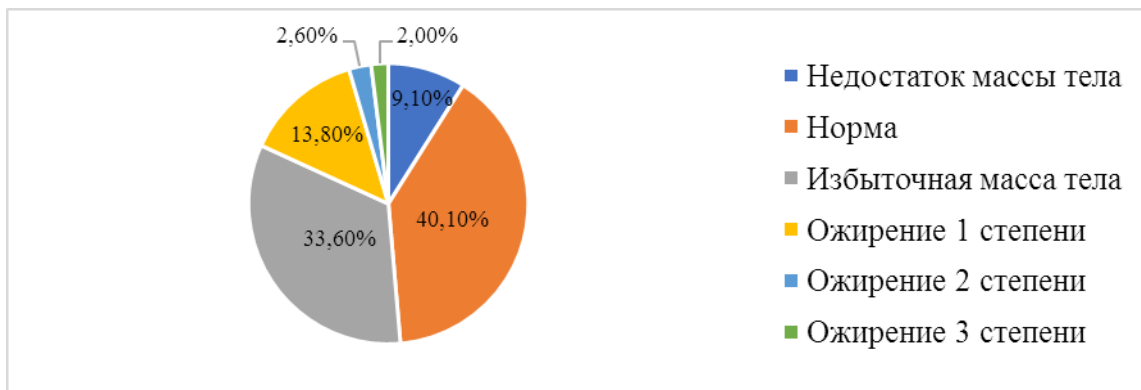


Рисунок 6. Структура больных РЖ в зависимости от индекса массы тела (N=152)

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=152)

<i>До начала лечения (152 человека)</i>	<i>Группа А</i> (оперативное лечение + адъюватная химиотерапия)	<i>Группа Б</i> (неoadъюватная химиотерапия + оперативное лечение + адъюватная химиотерапия)	<i>Группа В</i> (лечебная химиотерапия)	<i>Группа Г</i> (паллиативное оперативное лечение + химиотерапия)
Количество больных, абс.	20	50	70	12
Пол, абс. (%)				
- Мужской	11 (55,0%)	35 (70,0%)	50 (71,0%)	8 (66,7%)
- Женский	9 (45,0%)	15 (30,0%)	20 (29,0%)	4 (33,3%)
Возраст, лет (Ме [Q1; Q3]) / M±σ	64,05±9,08	63,10±8,96	66,0 [61,75;70,25]	65,75±8,99
Антропометрические данные, M±σ				
- рост, м ²				
- масса, кг	1,63±0,08	1,71±0,08	1,69±0,09	1,68±0,09
- ИМТ, кг/м ²	61,0±12,04	74,17±16,69	74,30±15,05	68,25±15,17
- ППТ, м ²	23,09±4,82	25,25±5,37	26,79±5,24	24,07±4,27
	1,65±0,22	1,86±0,21	1,84±0,18	1,77±0,11
Функциональный статус по шкале Карновского, %	78,64±6,15	77,69±7,25	72,39±7,37	70,53±7,45
СМИ, до начала лечения (Ме [Q1; Q3]) / M±σ	34,63±5,43	36,07±7,57	35,50 [31,72;41,93]	34,14±5,98
Место жительства, абс. (%)				
- Город	8 (40,0%)	29 (58,0%)	37 (54,0%)	9 (75,0%)
- Село	12 (60,0%)	21 (24,0%)	33 (66,0%)	3 (25,0%)
Уровень образования, абс. (%)				
- начальное	5 (25,0%)	2 (4,0%)	10 (14,3%)	1 (8,3%)
- среднее	9 (45,0%)	17 (34,0%)	34 (48,5%)	6 (50,0%)
- среднеспециальное	6 (30,0%)	22 (44,0%)	13 (18,6%)	2 (16,7%)
- высшее	0 (0,0%)	8 (16,0%)	13 (18,6%)	3 (25,0%)
- ученая степень	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=152)

Социальное положение, абс. (%)				
- учащийся/студент	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- работающий	4 (20,0%)	15 (30,0%)	11 (15,7%)	3 (25,0%)
- безработный	2 (10,0%)	6 (12,0%)	9 (12,9%)	2 (16,7%)
- пенсионер	14 (70,0%)	29 (58,0%)	50 (71,4%)	7 (58,3%)
Группа крови, абс. (%)				
- I	5 (25,0%)	28 (56,0%)	20 (28,6%)	4 (33,3%)
- II	8 (40,0%)	16 (32,0%)	35 (50,0%)	5 (41,7%)
- III	4 (20,0%)	6 (12,0%)	9 (12,8%)	3 (25,0%)
- IV	3 (15,0%)	0 (0,0%)	6 (8,6%)	0 (0,0%)
Резус фактор, абс. (%)				
- положительный	19 (95,0%)	42 (84,0%)	64 (91,4%)	11 (100,0%)
- отрицательный	1 (5,0%)	8 (16,0%)	6 (8,6%)	0 (0,0%)
Стадия, абс. (%)				
- I	2 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- II	7 (35,0%)	15 (30,0%)	6 (8,6%)	0 (0,0%)
- III	11 (55,0%)	35 (70,0%)	18 (25,7%)	0 (0,0%)
- IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	46 (65,7%)	12 (100,0%)
Категория Т, абс. (%)				
- T1	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- T2	5 (25,0%)	5 (10,0%)	2 (2,9%)	1 (8,3%)
- T3	9 (45,0%)	37 (74,0%)	48 (68,5%)	2 (16,7%)
- T4	5 (25,0%)	8 (16,0%)	20 (28,6%)	9 (75,0%)
Категория N, абс. (%)				
- N0	8 (40,0%)	1 (0,0%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)
- N1	3 (15,0%)	36 (0,0%)	42 (60,0%)	4 (33,3%)
- N2	8 (40,0%)	13 (0,0%)	24 (34,2%)	7 (58,3%)
- N3	1 (5,0%)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	1 (8,3%)
Категория M, абс. (%)				
- M0	20 (100,0%)	50 (100,0%)	24 (34,3%)	0 (0,0%)
- M1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	46 (65,7%)	12 (100,0%)

Продолжение таблицы 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=152)

Коморбидная патология, абс. (%)				
- ИБС	3 (15,0%)	5 (10,0%)	6 (8,6%)	2 (16,7%)
- Артериальная гипертензия	12 (60,0%)	31 (62,0%)	40 (57,1%)	6 (50,0%)
- Сердечная недостаточность	10 (50,0%)	27 (54,0%)	37 (52,9%)	4 (33,3%)
- Сахарный диабет 2 типа	4 (20,0%)	8 (16,0%)	11 (15,7%)	1 (8,3%)
- ХОБЛ	9 (45,0%)	10 (2,0%)	18 (25,7%)	3 (25,0%)
- патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы	17 (85,0%)	46 (92,0%)	64 (91,4%)	10 (83,3%)
- доброкачественная патология щитовидной железы	14 (70,0%)	40 (80,0%)	48 (68,6%)	7 (58,3%)
- доброкачественная патология органов репродукции	18 (90,0%)	45 (90,0%)	65 (92,8%)	10 (83,3%)
Гистологическая структура, абс. (%)				
- низкодифференцированная аденокарцинома (High grade)	13 (65,0%)	30 (60,0%)	40 (57,0%)	6 (50,0%)
- высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade)	7 (35,0%)	20 (40,0%)	30 (43,0%)	6 (50,0%)
Применяемая схема лекарственной терапии, абс. (%)				
- FLOT	-	50 (100,0%)	24 (34,0%)	-
- FOLFOX	-	-	29 (41,70%)	5 (41,70%)
- XELOX	20 (100,0%)	-	17 (24,30%)	7 (58,30%)
Вариант хирургического лечения, абс. (%)				
- проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2	4 (20,0%)			-
- гастрэктомия с лимфодиссекцией D2	16 (80,0%)	-	-	-
- обходной гастроэнтероанастомоз	-			12 (100,0%)

Структура доминирующей соматической патологии больных РЖ представлена на рисунке 7.

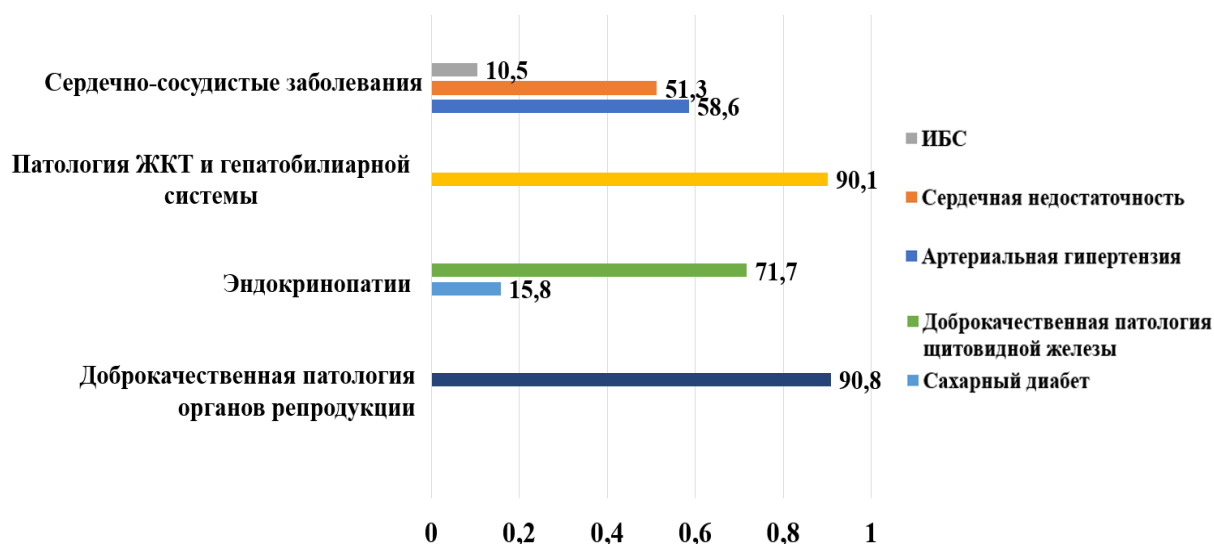


Рисунок 7. Коморбидная патология больных РЖ, % (N=152)

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 скомпромитированность 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 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 тиропатию, регулярного эхографического и гормонального контроля по месту жительства не проводилось. Анамнестических указаний на геми – или тиреоидэктомию

не отмечено. Предшествующий метахронный 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 распространённость 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 является противопоказанием к проведению полихимиотерапии. Ее осуществление 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 у 22 (14,5%) пациентов, 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 6. Анализ проведен у 144 из 152 пациентов ввиду выбытия 8 (5,3%) пациентов по причине летального исхода до начала 5 курса полихимиотерапии. Из них, два (1,3%) пациента умерли в послеоперационном периоде в результате послеоперационных осложнений оперативного лечения (послеоперационный перитонит, полиорганная недостаточность). Больничная летальность в химиотерапевтическом отделении №1 не отмечена. Шесть пациентов (3,9 %) умерли после выписки из стационара (один после 1 курса, четыре после 2 и один после 3 курса лечения). Вскрытия не проводились по желанию родственников, ввиду чего затруднен анализ непосредственных причин смерти. Необходимо подчеркнуть, что из умерших больных ни один не прошел в рекомендованный при выписке клинический и биохимический анализ крови

на 5-7 сутки после окончания введения противоопухолевых лекарственных препаратов, при этом, 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%) больных. По данным биохимического анализа крови обращает 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 патологии органов мочевыделительной системы не отмечалось.

Характеристика пациентов, после проведения 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии представлена в таблице 7. Анализ проведен у 75 из 144 пациентов ввиду исключения 69 пациентов: по причине прогрессирования заболевания у 49 пациентов, по причине отказа от продолжения лекарственной терапии - 14 больных, летального исхода - у 6 человек. Больничная летальность в химиотерапевтическом отделении №1 не отмечалась, зафиксирована внебольничная смерть. Выявлено снижение функционально статуса больных ввиду нарастания токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

Таблица 6. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование после 4 курсов ПХТ (N=144)

После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии (144 человека)	Группа А (оперативное лечение + адъюватная химиотерапия)	Группа Б (неoadъюватная химиотерапия + оперативное лечение + адъюватная химиотерапия)	Группа В (лечебная химиотерапия)	Группа Г (паллиативное оперативное лечение + химиотерапия)
Количество больных, абс.	19	50	65	10
Антропометрические данные, М±σ				
- масса, кг	59,63±11,05	68,03±14,49	71,75±13,84	71,20±15,94
- ИМТ, кг/м ²	23,16±3,74	23,57±4,27	25,74±4,24	24,68±4,94
- ППТ, м ²	1,61±0,12	1,84±0,19	1,82±0,24	1,72±0,22
Функциональный статус по шкале Карновского, %	76,52±5,75	74,17±7,21	71,53±5,44	69,43±6,41
СМИ, после 4 курса ПХТ М±σ / (Ме [Q1; Q3])	31,49±4,47	33,04±8,45	34,72±8,28	32,06±6,84
ΔСМИ, (Ме [Q1; Q3])	2,89±1,75	2,45 [1,64;5,65]	2,69 [1,93;3,84]	1,77 [1,22;3,38]
Коморбидная патология, абс. (%)				
- ИБС	3 (15,8%)	5 (10,0%)	6 (9,2%)	2 (20,0%)
- Артериальная гипертензия	11 (57,9%)	31 (62,0%)	36 (55,4%)	5 (50,0%)
- Сердечная недостаточность	9 (47,4%)	27 (54,0%)	34 (52,3%)	3 (30,0%)
- Сахарный диабет 2 типа	4 (21,0%)	8 (16,0%)	10 (15,4%)	1 (10,0%)
- ХОБЛ	8 (42,1%)	10 (2,0%)	16 (24,6%)	2 (20,0%)
- патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы	16 (84,2%)	46 (92,0%)	61 (93,8%)	8 (80,0%)
- доброкачественная патология щитовидной железы	14 (73,7%)	40 (80,0%)	43 (66,2%)	6 (60,0%)
- доброкачественная патология органов репродукции	17 (89,5%)	45 (90,0%)	63 (96,9%)	9 (90,0%)

Таблица 7. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование после 8 курсов ПХТ (N=75)

После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии (75 человек)	Группа А (оперативное лечение + адьюватная химиотерапия)	Группа Б (неoadьюватная химиотерапия + оперативное лечение + адьюватная химиотерапия)	Группа В (лечебная химиотерапия)	Группа Г (паллиативное оперативное лечение + химиотерапия)
Количество больных, абс.	5	35	31	4
Антропометрические данные, M±σ				
- масса, кг	54,60±10,31	66,20±14,48	67,0 [61,0;80,0]	67,50±19,23
- ИМТ, кг/м ²	20,99±4,02	22,87±4,64	25,95±4,53	25,12±6,05
- ППТ, м ²	1,60±0,17	1,83±0,54	1,81±0,39	1,70±0,31
СМИ, после 8 курса ПХТ M±σ / (Me [Q1; Q3])	26,05±3,88	30,12±5,49	31,36 [27,8;31,25]	29,04±5,28
Функциональный статус по шкале Карновского, %	75,51±5,41	73,57±5,21	71,21±6,44	69,15±5,87
ΔСМИ, (Me [Q1; Q3])	5,17±1,69	5,83±3,73	5,25±1,67	3,84 [2,73;11,01]
Коморбидная патология, абс. (%)				
- ИБС	0 (0,0%)	2 (5,7%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)
- Артериальная гипертензия	5 (100,0%)	22 (62,9%)	18 (58,1%)	3 (75,0%)
- Сердечная недостаточность	5 (100,0%)	17 (48,6%)	16 (51,6%)	3 (75,0%)
- Сахарный диабет 2 типа	2 (40,0%)	3 (8,6%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
- ХОБЛ	1 (20,0%)	4 (11,4%)	7 (22,6%)	1 (25,0%)
- желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы	4 (80,0%)	31 (88,6%)	28 (90,3%)	4 (100,0%)
- доброкачественная патология щитовидной железы	1 (20,0%)	23 (65,7%)	26 (83,9%)	3 (75,0%)
- доброкачественная патология органов репродукции	4 (80,0%)	33 (94,3%)	27 (87,1%)	2 (100,0%)

3.3.2. 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.

3.2 Результаты дополнительных методов исследования

3.2.1 Результаты определения микроэлементов (Cu, Zn, Se, Mn) в динамике

Плазменная концентрация микроэлементов в динамике отражена в таблице 8.

Таблица 8. 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	1008,54±245,80	970,18±259,11	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	1,07 [0,90;1,36]	1,14 [0,89;1,40]	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 отмечается достоверное

($p < 0,05$) снижение меди и цинка, повышение селена и марганца к пятому курсу лекарственной терапии. При этом нами отмечены достоверные изменения соотношения концентрации микроэлементов медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк в течение четырех курсов ПХТ.

Динамика концентрации микроэлементов больных раком желудка в исследуемых группах представлена на рисунке 8.

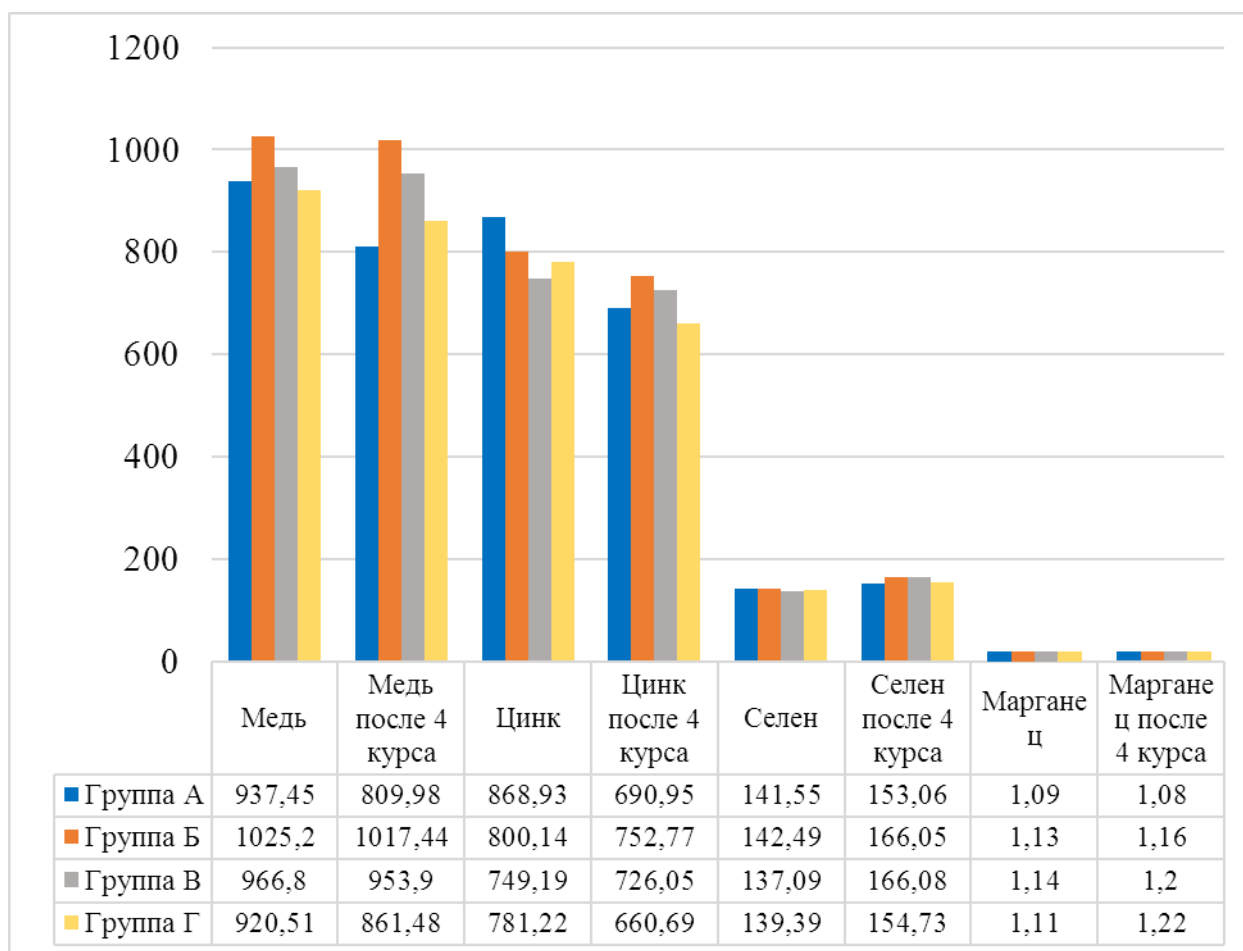


Рисунок 8. Динамика микроэлементов больных раком желудка в исследуемых группах до начала и после 4 курса противоопухолевой лекарственной терапии (N=100), мкг/л.

3.2.2 Результаты оценки тиреоидного статуса больных

Клинически заподозрить дисфункцию щитовидной железы у данного контингента больных весьма затруднительно ввиду их маскировки жалобами, характерными для токсических осложнений проводимого

противоопухолевого лечения. Осуществить 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 щитовидной железы не входит в перечень обязательных исследований при злокачественных новообразованиях экстращитовидной локализации, несмотря на проживание в регионе умеренного йододефицита.

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 тетраiodтиронина 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.

3.2.3. 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 (88,3%) больных, после 4 курсов полихимиотерапии - у 139 (96,5%) больных, после 8 курса - у 71 (95,9%) больных.

Анализ СМИ до лечения в группе А позволил диагностировать 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%), у 47 (67,1%) лиц мужского пола и 11 (15,7%) женского; в группе Г - у 10 человек

(83,3%), у восьми (66,7%) лиц мужского пола и двух (16,7%) женского. Статистически значимых различий в группах сравнения не получено ($p>0,05$).

Анализ СМИ после 4 курса ПХТ в группе А выявил саркопению 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%) лиц мужского пола и 14 (28,0%) женского. В группе В - у 63 человек (96,9%) у 48 (73,9%) лиц мужского пола и 15 (23,0%) женского; в группе Г - у 10 человек (100,0%) у 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%) лиц мужского пола и одного (20,0%) женского; 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%) лиц мужского пола и шести (19,4%) женского; 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 (оперативное лечение + адьюватная терапия), группе Г (паллиативное оперативное лечение + лечебная химиотерапия) имел наименьшие показатели как до начала лечения, так и после 4 и 8 курса ПХТ. СМИ в группе Б (периоперационная химиотерапия + радикальное оперативное лечение), группе В (лечебная химиотерапия) имел наименьшую тенденцию к уменьшению показателя к 8 курсу противоопухолевой лекарственной терапии (рисунок 9, 10).

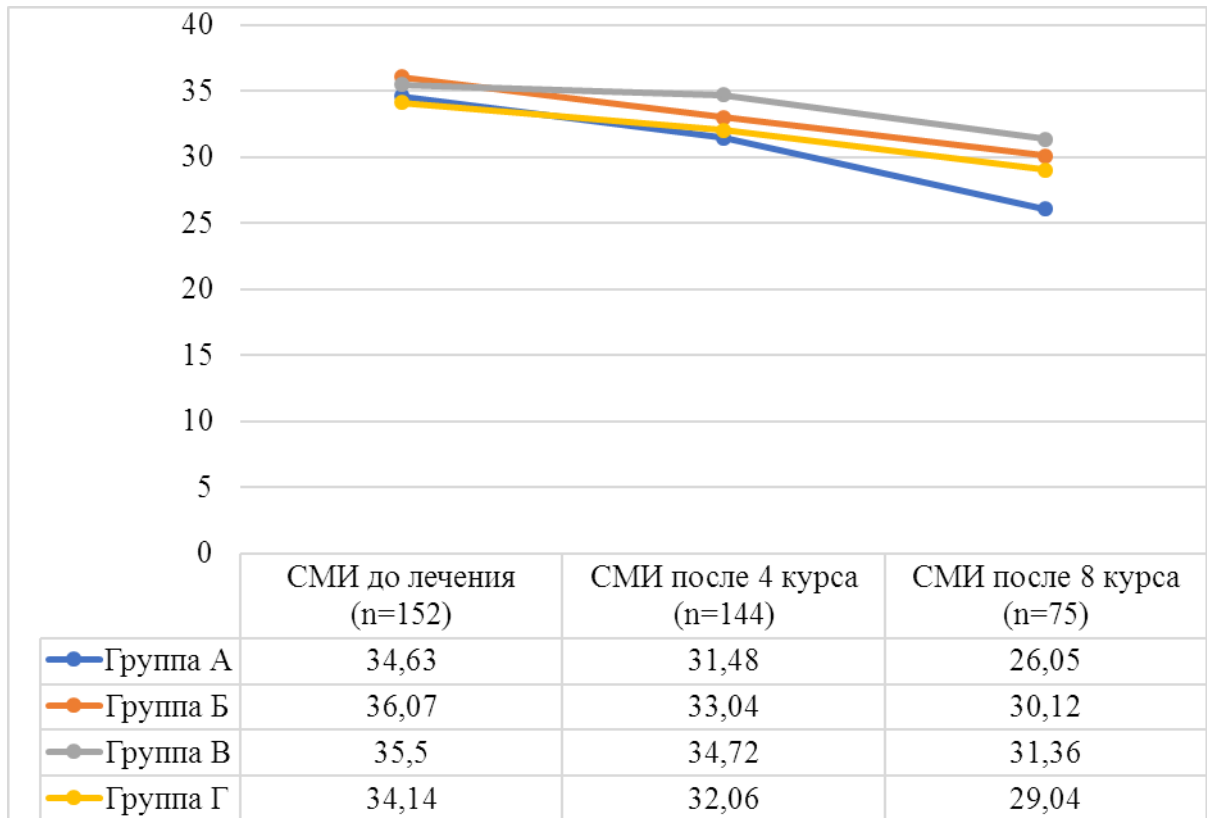


Рисунок 9. Динамика СМИ больных раком желудка до начала, после 4 и 8 курса противоопухолевой лекарственной терапии.

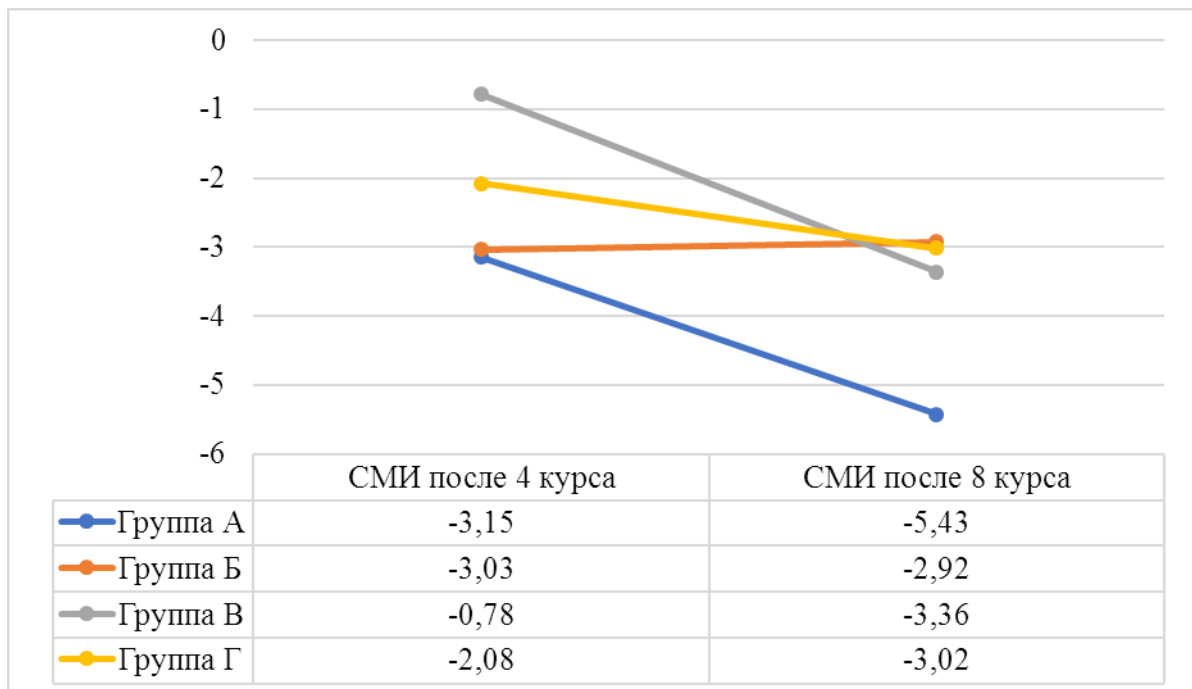


Рисунок 10. Динамика ΔСМИ больных раком желудка после 4 и 8 курса противоопухолевой лекарственной терапии.

3.3 Токсические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка

3.3.1 Структура токсических осложнений полихимиотерапии больных раком желудка после 4 курса

Структура нежелательных явлений групп А, Б, В, Г представлена в таблице 9-12. Из нежелательных явлений, вплоть до 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 выявлена; 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. Алоpecia 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. Диагностировано четыре эпизода острого тромбоза глубоких вен, один из которых осложнен тромбозом левой легочной артерии (таблица 13).

Таблица 9. Оценка токсичности после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка в группе А

<i>После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа А (19 человек) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	10 (52,6%)	2 (10,5%)	-
Рвота	8 (42,1%)	2 (10,5%)	-
Диарея	9 (47,4%)	3 (15,8%)	-
Запор	4 (21,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	2 (10,5%)	-	-
Анемия	12 (63,2%)	-	-
Лейкопения	6 (31,6%)	-	-
Тромбоцитопения	2 (10,5%)	-	-
Цитолитический синдром	1 (5,3%)	-	-
Гипопротеинемия*	2 (10,5%)		
Алопеция**	16 (84,2%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	5 (41,7%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	-	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	5 (26,3%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

* степени токсичности по СТСАЕ не предусмотрены

** для алопеции возможна только I и II степень токсичности по СТСАЕ

Таблица 10. Оценка токсичности после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка в группе Б

<i>После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа Б (50 человек) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	36 (72,0%)	5 (10,0%)	-
Рвота	35 (70,0%)	8 (16,0%)	-
Диарея	21 (42,0%)	4 (8,0%)	-
Запор	12 (24,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	12 (24,0%)	-	-
Анемия	35 (70,0%)	-	-
Лейкопения	12 (24,0%)	3 (6,0%)	-
Тромбоцитопения	13 (26,0%)	-	-
Цитолитический синдром	9 (18,0%)	-	-
Гипопротеинемия*	12 (24,0%)		
Алопеция**	50 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	9 (18,0%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	-	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	12 (24,0%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 11. Оценка токсичности после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка в группе В

<i>После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа В (65 человек) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	48 (73,8%)	6 (9,2%)	-
Рвота	43 (66,2%)	6 (9,2%)	-
Диарея	25 (38,5%)	-	-
Запор	21 (32,3%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	10 (15,3%)	-	-
Анемия	41 (63,1%)	1 (1,5%)	-
Лейкопения	20 (30,8%)	7 (10,8%)	-
Тромбоцитопения	18 (27,7%)	-	-
Цитолитический синдром	15 (23,1%)	2 (3,1%)	-
Гипопротеинемия*	12 (18,5%)		
Алопеция**	65 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	14 (21,6%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	-	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	27 (41,5%)		
Инфаркт миокарда*	1 (1,54%)		
Стенокардия*	1 (1,54%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	4 (6,15%)		
ТЭЛА*	1 (1,54%)		

Таблица 12. Оценка токсичности после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка в группе Г

<i>После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа Г (10 человек) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	9 (90,0%)	1 (10,0%)	-
Рвота	9 (90,0%)	1 (10,0%)	-
Диарея	5 (50,0%)	1 (10,0%)	-
Запор	2 (20,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	2 (20,0%)	-	-
Анемия	7 (70,0%)	-	-
Лейкопения	2 (20,0%)	-	-
Тромбоцитопения	2 (20,0%)	-	-
Цитолитический синдром	3 (30,0%)	-	-
Гипопротеинемия*	4 (52,0%)		
Алопеция**	10 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	3 (30,0%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	-	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	3 (30,0%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 13. Совокупная оценка токсичности после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка в группах А, Б, В, Г (N=144)

<i>После 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии (144 человека) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	103 (71,5%)	14 (9,7%)	-
Рвота	95 (66,0%)	17 (11,8%)	-
Диарея	60 (41,7%)	8 (5,6%)	-
Запор	39 (27,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	26 (18,0%)	-	-
Анемия	95 (66,0)	1 (0,7%)	-
Лейкопения	40 (27,8%)	10 (6,9%)	-
Тромбоцитопения	35 (24,3%)	-	-
Цитолитический синдром	28 (19,4%)	2 (1,4%)	-
Гипопротеинемия*	30 (20,8%)		
Алопеция**	141 (98,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	31 (21,5%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	-	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	47 (32,6%)		
Инфаркт миокарда*	1 (0,7%)		
Стенокардия*	1 (0,7%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	4 (2,8%)		
ТЭЛА*	1 (0,7%)		

3.3.2 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 - у 15 (20,0%) пациентов, III и IV степени не отмечалась; стоматит (мукозит полости рта) I-II степени - у 23 (30,7%) пациентов, III степени - у четырех (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 не отмечалась; периферическая полинейропатия I-II степени - у 66 (88,0%) пациентов, III степени - у четырех (5,3%), IV степени не выявлена. Дисрегуляция артериального давления отмечена у 29 (38,7%) пациентов. Развития инфаркта миокарда, стенокардии, острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА не отмечалось. IV степень токсичности в исследуемых группах не отмечалась ввиду проведения сопроводительной терапии (антианемической, колониестимулирующей, антиэметической и т.д). (таблица 18).

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

Таблица 14. Оценка токсичности после проведения 8 курсов ПХТ в группе А (n=5)

<i>После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа А (5 человек) Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	3 (60,0%)	2 (40,0%)	-
Рвота	5 (100,0%)	-	-
Диарея	3 (60,0%)	-	-
Запор	1 (20,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	1 (20,0%)	-	-
Анемия	4 (80,0%)	-	-
Лейкопения	3 (60,0%)	-	-
Тромбоцитопения	2 (40,0%)	-	-
Цитолитический синдром	1 (20,0%)	-	-
Гипопротеинемия*	2 (40,0%)		
Алопеция**	5 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	1 (20,0%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	5 (100,0%)	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	2 (20,0%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 15. Оценка токсичности после проведения 8 курсов ПХТ в группе Б (n=35)

<i>После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа Б Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	27 (77,1%)	8 (22,8%)	-
Рвота	26 (74,3%)	9 (25,7%)	-
Диарея	17 (48,6%)	2 (5,7%)	-
Запор	8 (22,3%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	9 (27,7%)	2 (5,7%)	-
Анемия	28 (80,0%)	-	-
Лейкопения	10 (28,6%)	4 (11,4%)	-
Тромбоцитопения	7 (20,0%)	-	-
Цитолитический синдром	9 (27,7%)	-	-
Гипопротеинемия*	13 (37,1%)		
Алоpecia**	35 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	8 (22,4%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	31 (88,6%)	4 (11,4%)	-
Дисрегуляция артериального давления*	13 (37,1%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 16. Оценка токсичности после проведения 8 курсов ПХТ в группе В (n=31)

<i>После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа В Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	I-II	III	IV
Тошнота	26 (83,9%)	5 (16,1%)	-
Рвота	22 (70,9%)	9 (29,1%)	-
Диарея	16 (51,6%)	4 (12,9%)	-
Запор	6 (19,4%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	12 (38,7%)	2 (6,5%)	-
Анемия	16 (51,6%)	-	-
Лейкопения	16 (51,6%)	5 (16,1%)	-
Тромбоцитопения	6 (19,4%)	-	-
Цитолитический синдром	8 (25,8%)	-	-
Гипопротеинемия*	8 (25,8%)		
Алопеция**	31 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	9 (29,1%)	1 (3,2%)	-
Периферическая полинейропатия*	26 (83,9%)	5 (16,1%)	-
Дисрегуляция артериального давления*	12 (38,7%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 17. Оценка токсичности после проведения 8 курсов ПХТ в группе Г

<i>После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии Группа Г Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	<i>I-II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Тошнота	3 (73,8%)	1 (9,2%)	-
Рвота	2 (66,2%)	2 (9,2%)	-
Диарея	3 (38,5%)	-	-
Запор	-	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	1 (15,3%)	-	-
Анемия	2 (63,1%)	-	-
Лейкопения	1 (30,8%)	-	-
Тромбоцитопения	1 (27,7%)	-	-
Цитолитический синдром	1 (23,1%)	-	-
Гипопротеинемия*	-		
Алоpecia**	4 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	1 (21,6%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	4 (100,0%)	-	-
Дисрегуляция артериального давления*	2 (41,5%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

Таблица 18. Оценка токсичности после 8 курсов ПХТ в группах А, Б, В и Г (N=75)

<i>После 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии</i> <i>Вид токсичности</i>	<i>Степень токсичности, абс. (%)</i>		
	I-II	III	IV
Тошнота	59 (78,7%)	16 (21,3%)	-
Рвота	55 (73,3%)	20 (26,7%)	-
Диарея	39 (52,0%)	6 (8,0%)	-
Запор	15 (20,0%)	-	-
Стоматит (мукозит полости рта)	23 (30,7%)	4 (5,3%)	-
Анемия	50 (66,7%)	-	-
Лейкопения	30 (40,0%)	9 (12,0%)	-
Тромбоцитопения	16 (21,3%)	-	-
Цитолитический синдром	19 (25,3%)	-	-
Гипопротеинемия*	23 (30,7%)		
Алопеция**	75 (100,0%)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	19 (25,3%)	-	-
Периферическая полинейропатия*	66 (88,0%)	4 (5,3%)	-
Дисрегуляция артериального давления*	29 (38,7%)		
Инфаркт миокарда*	0 (0,0%)		
Стенокардия*	0 (0,0%)		
Острый тромбоз глубоких вен*	0 (0,0%)		
ТЭЛА*	0 (0,0%)		

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

Корреляционная связь неблагоприятных событий противоопухолевой лекарственной терапии с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками отражена в таблицах 19 – 36.

Таблица 19. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ, ΔСМИ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии и цитолиза больных раком желудка группы А в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии (здесь и далее жирным шрифтом выделены достоверные значения)

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ
Рост	-0,237* 0,328**	-0,313 0,328	-0,394 0,095	-0,126 0,607	-0,065 0,792
Масса	-0,218 0,370	-0,139 0,569	-0,031 0,899	-0,157 0,521	-0,216 0,375
ИМТ	-0,042 0,863	-0,046 0,852	-0,313 0,192	-0,344 0,149	-0,215 0,376
ППТ	-0,107 0,754	0,567 0,945	-0,036 0,988	0,635 0,384	-0,378 0,756
Шкала Карновского	-0,167 0,584	-0,295 0,486	-0,611 0,046	0,634 0,863	0,234 0,704
СМИ до лечения	-0,314 0,190	-0,334 0,162	-0,376 0,113	-0,219 0,367	-0,001 0,435
СМИ после 4 курса	-0,260 0,282	-0,302 0,003	-0,094 0,702	-0,157 0,522	-0,387 0,101
ΔСМИ	-0,109 0,657	-0,127 0,603	-0,094 0,702	-0,250 0,301	-0,043 0,861

* - значение коэффициента корреляции

** - уровень значимости

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 наблюдается между ППТ и степенью тяжести рвоты после 4 курса, слабая ($r = -0,206$) обратная

статистически значимая связь отмечается между ППТ и степенью тяжести диареи после 4 курса ПХТ. Слабая ($r=-0,199$) прямая статистически значимая связь отмечается между шкалой Карновского и степенью тяжести диареи после 4 курсов ПХТ (таблица 19, 20).

Таблица 20. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ, ΔСМИ и степенью тяжести тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС), полинейропатии и дизрегуляции артериального давления больных раком желудка группы А в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Тошнота после 4 курсов ПХТ	Рвота после 4 курсов ПХТ	Диарея после 4 курсов ПХТ	Запор после 4 курсов ПХТ	Стоматит после 4 курсов ПХТ	Алопеция после 4 курсов ПХТ	ЛПС после 4 курсов ПХТ	Полинейропатия после 4 курсов ПХТ	Дизрегуляция АД после 4 курсов ПХТ
Рост	-0,272 0,261	-0,137 0,575	-0,302 0,003	0,748 0,224	0,283 0,240	-0,159 0,516	-0,310 0,900	-	0,241 0,319
Масса	-0,680 0,543	-0,197 0,419	-0,018 0,941	-0,283 0,240	0,282 0,242	-0,185 0,449	-0,154 0,529	-	0,153 0,532
ИМТ	-0,523 0,537	-0,002 0,994	-0,069 0,780	-0,259 0,284	0,157 0,522	0,026 0,915	-0,173 0,478	-	-0,022 0,929
ППТ	-0,236 0,146	-0,356 0,021	-0,206 0,041	0,131 0,454	-0,073 0,679	-0,029 0,868	-0,011 0,949	0,160 0,358	-0,236 0,146
Шкала Карновского	-0,149 0,662	0,075 0,828	0,199 0,049	-0,374 0,258	-0,224 0,509	0,345 0,668	0,046 0,828	-0,457 0,468	-0,149 0,662
СМИ до лечения	0,060 0,807	-0,134 0,584	-0,276 0,253	0,306 0,202	-0,219 0,367	-0,572 0,020	-0,234 0,336	-	-0,131 0,593
СМИ после 4 курса	0,176 0,470	0,119 0,629	0,182 0,456	-0,047 0,848	0,063 0,799	0,132 0,591	-0,327 0,172	-	0,262 0,279
ΔСМИ	0,052 0,834	0,318 0,184	-0,260 0,283	-0,165 0,500	0,456 0,234	0,184 0,450	-0,258 0,287	-	0,044 0,859

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 (таблица 21).

Таблица 21. Коэффициенты корреляции между СМИ, степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии, цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полнейропатией, дисрегуляцией артериального давления больных раком желудка после 4 курса и уровнем микроэлементов крови группы А в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

	Медь до лечения	Цинк до лечения	Селен до лечения	Марганец до лечения	Медь после 4 курса	Цинк после 4 курса	Селен после 4 курса	Марганец после 4 курса
СМИ до лечения	0,382 0,247	-0,427 0,190	-0,018 0,958	-0,551 0,079	-0,155 0,650	0,418 0,201	0,036 0,915	-0,445 0,170
СМИ после 4 курса	0,327 0,326	0,691 0,019	0,264 0,433	0,378 0,252	-0,336 0,312	0,082 0,811	0,200 0,555	0,482 0,133
ΔСМИ	0,064 0,853	-0,091 0,790	-0,518 0,102	-0,219 0,518	0,427 0,190	0,191 0,574	0,127 0,709	0,009 0,979
Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	0,545 0,083	0,535 0,090	-0,107 0,754	0,005 0,988	-0,036 0,988	0,689 0,018	-0,378 0,756	-0,564 0,246
Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	-0,539 0,087	-0,580 0,062	-0,418 0,201	-0,581 0,061	-0,324 0,465	-0,739 0,003	-0,345 0,234	-0,347 0,367
Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	0,400 0,223	0,300 0,370	0,300 0,370	0,401 0,222	0,300 0,370	0,734 0,433	-0,445 0,345	-0,302 0,368
Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	-,236 ,146	-,205 ,229	,096 ,585	,131 ,454	-,073 ,679	-,029 ,868	-,011 ,949	,160 ,358
Цитолиз после 4 курсов ПХТ	-,256 ,247	-,134 ,447	-,026 ,903	,172 ,449	-,008 ,962	,217 ,216	,189 ,276	,091 ,603
Тошнота	-0,372 0,260	-0,484 0,131	-0,186 0,584	-0,235 0,486	-0,611 0,046	0,634 0,863	0,234 0,704	0,385 0,457

Продолжение таблицы 21.

Рвота	0,156 0,647	0,160 0,637	-0,099 0,772	0,232 0,493	0,217 0,521	-0,056 0,457	0,457 0,637	0,456 0,493
Диарея	0,307 0,359	0,156 0,647	0,212 0,531	0,140 0,682	-0,321 0,336	0,357 0,678	0,125 0,647	0,167 0,682
Запор	-0,194 0,568	-0,258 0,436	-0,194 0,568	0,129 0,705	-0,065 0,850	-0,256 0,454	-0,246 0,436	0,127 0,457
Стоматит	0,300 0,370	-0,200 0,555	0,400 0,223	0,050 0,884	-0,500 0,117	0,457 0,456	-0,256 0,555	0,395 0,884
Алопеция	-0,149 0,662	0,075 0,828	0,149 0,662	-0,374 0,258	-0,224 0,509	0,345 0,668	0,046 0,828	-0,457 0,468
ЛПС	-0,551 0,079	-0,284 0,397	-0,250 0,459	-0,750 0,008	-0,244 0,470	-0,185 0,367	-0,356 0,397	-0,578 0,567
Полинейропатия	-	-	-	-	-	-	-	-
Дизрегуляция АД	0,516 0,104	0,546 0,456	0,194 0,568	0,550 0,080	-0,194 0,568	0,456 0,468	0,046 0,828	0,235 0,080

Таблица 22. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии и цитолиза больных раком желудка группы Б в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ
Рост	-,095 ,513	-,035 ,811	,106 ,464	-,190 ,186	-,043 ,766
Масса	-,170 ,238	,044 ,763	,225 ,116	-,216 ,132	,116 ,424
ИМТ	-,233 ,179	-,129 ,461	-,479 ,546	-,169 ,332	-,218 ,208
ППТ	-0,156 0,767	0,593 0,945	-0,036 0,834	0,638 0,384	-0,398 0,754
Шкала Карновского	-0,574 0,549	-0,257 0,486	-0,611 0,046	0,634 0,873	0,464 0,704
СМИ до лечения	-,252 ,078	-,381 ,006	-,261 ,067	-,484 ,000	-,166 ,250
СМИ после 4 курса	-,330 ,019	-,350 ,013	-,199 ,167	-,484 ,000	-,170 ,238
ΔСМИ	,180 ,211	-,077 ,594	-,194 ,178	,002 ,991	,055 ,705

Исследование корреляционных связей группы Б, показало, что между СМИ до лечения и степенью тяжести лейкопении и гипопроотеинемии 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 ($p < 0,05$) наблюдается между СМИ после 4 курса ПХТ и степенью тяжести гипопроотеинемии 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. (таблица 22, 23, 24)

Таблица 23. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, полинейропатии, дизрегуляции артериального давления больных раком желудка группы Б в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Тошно та после 4 курсо в ПХТ	Рвота после 4 курсо в ПХТ	Диар ея посл е 4 курс ов ПХТ	Запо р посл е 4 курс ов ПХТ	Стомат ит после 4 курсов ПХТ	Алопец ия после 4 курсов ПХТ	ЛПС после 4 курсов ПХТ	Полин ейропа тия после 4 курсов ПХТ	Дисрегуля ция АД после 4 курсов ПХТ
Рост	,164 ,255	-,118 ,415	,003 ,986	-,076 ,598	,195 ,175	-,206 ,151	,242 ,090	-	-,267 ,061
Масса	,185 ,199	,022 ,882	,083 ,567	-,171 ,234	,037 ,797	,099 ,495	,071 ,626	-	-,114 ,432
ИМТ	-,102 ,559	,095 ,589	-,024 ,892	,016 ,926	-,384 ,023	-,273 ,113	,074 ,671	-	,067 ,701
ППТ	-,567 ,364	-,469 ,763	-,206 ,738	,131 ,454	-,073 ,679	-,029 ,868	-,011 ,949	,160 ,358	-,236 ,146
Шкала Карновск ого	-,828 ,475	,075 ,828	,749 ,739	-,374 ,258	-,248 ,535	,345 ,662	,046 ,828	-,457 ,468	-,149 ,662
СМИ до лечения	-,074 ,609	,172 ,232	,007 ,961	,099 ,493	-,019 ,897	-,059 ,686	,075 ,602	-	,088 ,545
СМИ после 4 курса	-,102 ,481	,235 ,101	,030 ,835	,060 ,680	-,013 ,930	-,042 ,773	,112 ,437	-	,028 ,849

Таблица 24. Коэффициенты корреляции между СМИ, степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопропротеинемии, цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полнейропатией, дизрегуляцией артериального давления больных раком желудка после 4 курса и уровнем микроэлементов крови группы Б в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

	Медь до лечения	Цинк до лечения	Селен до лечения	Марганец до лечения	Медь после 4 курса	Цинк после 4 курса	Селен после 4 курса	Марганец после 4 курса
СМИ до лечения	-,429 ,010	-,028 ,872	,132 ,448	,170 ,330	,089 ,612	,218 ,209	,082 ,642	-,018 ,916
СМИ после 4 курса	-,399 ,018	-,008 ,963	,086 ,622	,150 ,390	,142 ,416	,253 ,143	,177 ,310	-,040 ,819
ΔСМИ	-,205 ,238	-,082 ,640	,183 ,291	,078 ,657	-,380 ,024	-,333 ,051	-,308 ,072	-,093 ,595
Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	-,053 ,763	-,130 ,456	-,281 ,102	-,038 ,826	-,271 ,116	-,145 ,406	-,339 ,046	,227 ,189
Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	,147 ,398	,023 ,894	-,103 ,556	,356 ,036	-,033 ,852	-,206 ,236	,024 ,892	,192 ,270
Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	-,078 ,655	-,072 ,682	,110 ,529	,082 ,639	-,071 ,685	,049 ,778	,301 ,079	,115 ,511
Степень гипопропротеинемии после 4 курсов ПХТ	,194 ,264	-,194 ,264	-,178 ,307	,093 ,595	-,081 ,644	-,032 ,854	-,040 ,818	,202 ,244
Цитолиз после 4 курсов ПХТ	,016 ,926	-,158 ,365	-,139 ,424	-,252 ,144	-,228 ,187	-,145 ,407	,100 ,569	-,134 ,444
Тошнота	-,078 ,658	,101 ,563	,082 ,639	,052 ,767	-,008 ,962	,122 ,486	,021 ,905	-,104 ,554
Рвота	-,088 ,617	,146 ,403	,294 ,087	,137 ,432	,197 ,256	-,275 ,109	,068 ,699	-,221 ,202

Продолжение таблицы 24.

Диарея	-,211 ,223	,236 ,172	-,128 ,464	,085 ,628	,058 ,740	-,009 ,957	-,106 ,546	-,066 ,704
Запор	-,236 ,172	-,209 ,229	,095 ,585	,134 ,444	-,073 ,677	-,029 ,868	-,011 ,949	,160 ,358
Стоматит	-,206 ,234	-,133 ,447	-,021 ,903	,132 ,449	-,008 ,962	,214 ,216	,189 ,276	,091 ,603
Алопеция	,068 ,700	-,060 ,732	-,045 ,797	-,263 ,127	,188 ,280	-,015 ,932	,060 ,732	,068 ,700
ЛПС	,127 ,467	-,530 ,001	-,187 ,282	,081 ,644	-,194 ,264	-,033 ,852	-,013 ,943	,051 ,770
Полинейропатия	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисрегуляция АД	,232 ,181	-,116 ,508	-,372 ,028	,037 ,835	,012 ,945	-,116 ,508	-,143 ,412	-,064 ,715

Таблица 25. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии и цитолиза больных раком желудка группы В в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ
Рост	,081 ,522	-,042 ,740	,065 ,606	-,008 ,949	-,139 ,269
Масса	,105 ,406	,033 ,795	,156 ,215	-,051 ,689	-,033 ,795
ИМТ	,002 ,990	-,042 ,743	,130 ,302	-,096 ,449	,020 ,872
ППТ	-,649 ,876	,748 ,945	-,036 ,798	,635 ,384	-,358 ,756
Шкала Карновского	-,246 ,834	-0,295 ,584	-,611 ,046	,634 ,863	,234 ,704
СМИ до лечения	,040 ,750	-,054 ,669	-,464 ,063	-,105 ,407	-,184 ,143
СМИ после 4 курса	-,012 ,922	-,113 ,370	-,256 ,040	-,159 ,207	-,181 ,148
Δ СМИ	,001 ,997	,110 ,384	,033 ,794	,103 ,415	-,039 ,760

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 имеется умеренная ($r = 0,310$; $r = 0,358$), прямая, статически значимая связь ($p < 0,05$); Средняя ($r = -0,362$), прямая, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между степенью тяжести алопеции и концентрацией марганца до начала лечения. Средняя ($r = -0,362$), обратная, статически

значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между степенью тяжести алопеции и концентрацией селена после 4 курсов ПХТ (таблица 25, 26, 27)

Таблица 26. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, полинейропатии, дизрегуляции артериального давления больных раком желудка группы В в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Тошнота после 4 курсов ПХТ	Рвота после 4 курсов ПХТ	Диарея после 4 курсов ПХТ	Запор после 4 курсов ПХТ	Стоматит после 4 курсов ПХТ	Алопеция после 4 курсов ПХТ	ЛПС после 4 курсов ПХТ	Полинейропатия после 4 курсов ПХТ	Дизрегуляция АД после 4 курсов ПХТ
Рост	-,047 ,708	,038 ,766	-,166 ,187	-,048 ,705	-,076 ,548	,152 ,225	,038 ,764	-	-,148 ,239
Масса	-,059 ,641	-,082 ,514	-,068 ,593	-,074 ,560	-,042 ,737	-,013 ,921	-,087 ,492	-	-,034 ,787
ИМТ	-,070 ,582	-,122 ,334	,045 ,719	-,033 ,796	-,043 ,731	-,062 ,624	-,086 ,497	-	-,007 ,953
ППТ	-0,236 0,146	- 0,356 0,453	- 0,367 ,378	0,131 0,454	-0,073 0,679	-0,029 0,868	-0,011 0,949	-	-0,236 0,146
Шкала Карновского	-0,149 0,662	0,075 0,828	0,366 ,638	- 0,374 0,258	-0,224 0,509	0,345 0,668	0,046 0,828	-	-0,149 0,662
СМИ до лечения	-,020 ,875	,090 ,478	,109 ,388	-,010 ,935	,030 ,809	,119 ,346	-,127 ,315	-	,022 ,859
СМИ после 4 курса	-,043 ,733	,021 ,867	,109 ,389	,002 ,985	,016 ,896	,097 ,442	-,134 ,289	-	-,037 ,767
ΔСМИ	,024 ,852	,197 ,116	,001 ,992	,055 ,665	,072 ,571	,165 ,189	,006 ,962	-	,188 ,134

Таблица 27. Коэффициенты корреляции между СМИ, степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии, цитоллиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полнейропатией, дизрегуляцией артериального давления после 4 курса и уровнем микроэлементов крови больных раком желудка группы В в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

	Медь до лечения	Цинк до лечения	Селен до лечения	Марганец до лечения	Медь после 4 курса	Цинк после 4 курса	Селен после 4 курса	Марганец после 4 курса
СМИ до лечения	,177 ,249	-,062 ,689	-,017 ,911	-,103 ,507	,034 ,827	,042 ,789	,136 ,378	-,041 ,795
СМИ после 4 курса	,087 ,575	-,163 ,291	-,042 ,789	-,093 ,549	,081 ,603	,085 ,584	,145 ,346	-,098 ,533
Δ СМИ	,310 ,040	,358 ,017	,002 ,988	-,012 ,938	-,117 ,449	-,060 ,700	-,041 ,790	-,060 ,703
Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	-,066 ,672	-,134 ,386	,086 ,578	,024 ,876	-,137 ,377	-,134 ,387	-,074 ,635	-,047 ,767
Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	-,209 ,173	,307 ,042	,197 ,200	-,106 ,494	-,063 ,683	,287 ,059	-,127 ,411	,068 ,664
Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	-,024 ,875	,153 ,321	,020 ,898	,120 ,438	,002 ,989	-,071 ,647	,011 ,943	-,143 ,361
Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	-,149 ,336	-,211 ,170	-,109 ,482	-,193 ,209	-,033 ,830	,204 ,184	-,016 ,920	,065 ,681
Цитоллиз после 4 курсов ПХТ	-,059 ,703	,121 ,435	,092 ,552	,118 ,445	,183 ,234	,046 ,768	-,144 ,352	,047 ,763
Тошнота	-,072 ,641	-,225 ,141	-,069 ,655	-,030 ,848	-,176 ,252	-,038 ,804	,026 ,866	-,127 ,417

Продолжение таблицы 27.

Рвота	,053 ,734	-,023 ,884	,038 ,809	,037 ,809	-,256 ,094	-,101 ,513	-,020 ,899	-,152 ,330
Диарея	-,207 ,177	-,015 ,925	-,181 ,241	,029 ,851	-,055 ,721	,209 ,174	-,015 ,923	,190 ,222
Запор	,016 ,917	,176 ,252	,087 ,573	,059 ,706	,005 ,975	-,218 ,154	-,035 ,822	-,172 ,271
Стоматит	-,097 ,531	-,022 ,885	-,118 ,444	-,128 ,407	-,017 ,913	-,189 ,219	,211 ,170	,051 ,748
Алопеция	-,017 ,915	,274 ,072	,331 ,028	,362 ,016	,057 ,713	-,105 ,499	-,037 ,813	-,167 ,285
ЛПС	,107 ,490	,064 ,680	,113 ,464	,239 ,118	,192 ,211	-,045 ,773	-,305 ,044	,299 ,051
Полинейропатия	-	-	-	-	-	-	-	-
Дизрегуляция АД	-,240 ,116	-,025 ,870	,044 ,778	-,271 ,075	-,120 ,437	-,007 ,963	,238 ,119	-,059 ,708

Таблица 28. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроотеинемии и цитолиза больных раком желудка группы Г в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопроотеинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ
Рост	,321 ,366	,131 ,718	,569 ,086	,250 ,486	,459 ,182
Масса	-,166 ,646	,087 ,811	,348 ,324	-,142 ,695	,494 ,147
ИМТ	-,243 ,499	,087 ,811	,087 ,811	-,355 ,314	,418 ,230
ППТ	-,648 ,473	,355 ,739	-,748 ,988	,635 ,384	-,378 ,756
Шкала Карновского	-,457 ,269	-,295 ,486	-,537 ,568	,547 ,867	,234 ,704
СМИ до лечения	,166 ,646	,174 ,631	-,522 ,122	,142 ,695	-,038 ,917
СМИ после 4 курса	,201 ,577	-,087 ,811	-,348 ,324	,426 ,219	,266 ,458
Δ СМИ	-,264 ,462	,522 ,122	-,348 ,324	,782 ,008	-,266 ,458

Исследование корреляционных связей группы Г, показало, что между Δ СМИ и степенью тяжести гипопроотеинемии 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 ($p < 0,05$)
наблюдается между степенью тяжести запора после 4 курса ПХТ и
концентрацией селена до начала лечения (таблица 28, 29, 30).

Таблица 29. Коэффициенты корреляции между антропометрическими показателями, СМИ и степенью тяжести тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, полинейропатии, дисрегуляции артериального давления больных раком желудка группы Г в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Тошно та после 4 курсов ПХТ	Рвот а посл е 4 курс ов ПХТ	Диар ея после 4 курсо в ПХТ	Запо р посл е 4 курс ов ПХТ	Стомат ит после 4 курсов ПХТ	Алопец ия после 4 курсов ПХТ	ЛПС посл е 4 курс ов ПХТ	Полинейроп атия после 4 курсов ПХТ	Дисрегуля ция АД после 4 курсов ПХТ
Рост	-,394 ,259	-,893 ,000	-,058 ,875	,070 ,848	,000 1,000	,306 ,389	-,301 ,397	-	-,153 ,673
Масса	,060 ,869	-,248 ,490	,057 ,875	-,337 ,340	-,348 ,324	-,087 ,811	-,195 ,590	-	-,190 ,599
ИМТ	,121 ,740	,121 ,740	,153 ,674	-,398 ,255	-,435 ,209	-,174 ,631	-,052 ,886	-	-,114 ,754
ППТ	-,637 ,347	-,374 ,478	-,748 ,376	,131 ,454	-,073 ,679	-,029 ,868	-,011 ,949	-	-,236 ,146
Шкала Карновск ого	-,267 ,474	,367 ,368	,457 ,475	-,374 ,258	-,224 ,509	,345 ,668	,046 ,828	-	-,149 ,662
СМИ до лечения	-,161 ,657	,389 ,267	-,286 ,423	,493 ,148	-,696 ,025	-,261 ,466	,097 ,789	-	-,266 ,458
СМИ после 4 курса	-,181 ,617	,295 ,408	-,540 ,107	,683 ,029	-,522 ,122	,000 1,000	-,270 ,451	-	,038 ,917
ΔСМИ	,161 ,657	,228 ,527	,661 ,037	-,683 ,029	,000 1,000	-,522 ,122	,539 ,108	-	-,190 ,599

Таблица 30. Коэффициенты корреляции между СМИ, степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопроteinемии, цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полинейропатией, дизрегуляцией артериального давления после 4 курса и уровнем микроэлементов крови больных раком желудка группы Г в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

	Медь до лечения	Цинк до лечения	Селен до лечения	Марганец до лечения	Медь после 4 курса	Цинк после 4 курса	Селен после 4 курса	Марганец после 4 курса
СМИ до лечения	,117 ,765	-,417 ,265	,183 ,637	-,460 ,213	,067 ,865	-,400 ,286	-,017 ,966	,133 ,732
СМИ после 4 курса	,350 ,356	-,600 ,088	,233 ,546	-,117 ,764	,350 ,356	-,067 ,865	,000 1,000	,350 ,356
ΔСМИ	-,167 ,668	,233 ,546	-,550 ,125	-,385 ,306	-,317 ,406	-,233 ,546	-,033 ,932	-,467 ,205
Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	-,040 ,919	-,458 ,215	-,289 ,451	-,691 ,044	,120 ,759	,139 ,720	-,359 ,343	,120 ,759
Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	,104 ,791	,000 1,000	-,414 ,268	-,260 ,500	,104 ,791	-,518 ,154	,000 1,000	-,725 ,027
Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	,104 ,791	,104 ,791	,104 ,791	,104 ,790	,104 ,791	,104 ,791	,207 ,593	-,104 ,791
Степень гипопroteinемии после 4 курсов ПХТ	-,087 ,825	,000 1,000	,346 ,361	,391 ,298	,000 1,000	,087 ,825	,173 ,656	,260 ,500
Цитолиз после 4 курсов ПХТ	,639 ,064	-,091 ,815	,091 ,815	,321 ,400	,639 ,064	,365 ,334	-,456 ,217	,000 1,000

Продолжение таблицы 30.

Тошнота	-,018 ,963	-,119 ,761	-,383 ,308	-,678 ,045	-,402 ,284	-,320 ,402	,529 ,143	-,383 ,308
Рвота	,410 ,273	-,149 ,702	-,261 ,498	-,524 ,148	,075 ,849	-,410 ,273	,112 ,775	,186 ,631
Диарея	-,532 ,140	,488 ,183	-,062 ,874	-,111 ,776	-,692 ,039	,417 ,265	-,381 ,311	-,461 ,212
Запор	,183 ,638	,046 ,907	,707 ,033	,504 ,166	,365 ,334	,228 ,555	-,456 ,217	,548 ,127
Стоматит	,000 1,000	,137 ,725	-,137 ,725	,275 ,474	,137 ,725	-,274 ,476	,548 ,127	,000 1,000
Алопеция	,414 ,268	,311 ,416	,207 ,593	,624 ,073	,518 ,154	,000 1,000	,000 1,000	,414 ,268
ЛПС	-,578 ,103	,478 ,193	-,129 ,740	-,290 ,449	-,807 ,009	-,020 ,959	-,110 ,779	-,458 ,215
Полинейропатия	-	-	-	-	-	-	-	-
Дизрегуляция АД	,518 ,154	,207 ,593	,518 ,154	,312 ,414	,414 ,268	,518 ,154	-,621 ,074	,311 ,416

Таблица 31. Коэффициенты корреляции между ТТГ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопротеинемии, цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полнейропатией, дизрегуляцией артериального давления после 4 курса полихимиотерапии

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопро-теинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ	Тошнота после 4 курсов ПХТ	Рвота после 4 курсов ПХТ
ТТГ	-0,214 0,179	-0,104 0,496	-0,344 0,021	-0,014 0,926	-0,018 0,907	-0,335 0,038	-0,304 0,018

	Диарея после 4 курсов ПХТ	Запор после 4 курсов ПХТ	Стоматит после 4 курсов ПХТ	Алопеция после 4 курсов ПХТ	ЛПС после 4 курсов ПХТ	Полинейропатия после 4 курсов ПХТ	Дисрегуляция АД после 4 курсов ПХТ
ТТГ	-0,192 0,205	-0,141 0,354	-0,047 0,759	-0,025 0,871	-0,142 0,353	-0,344 0,457	-0,166 0,275

Исследование корреляционных связей, показало, что между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тромбоцитопении после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ($r = -0,344$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Умеренная, обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тошноты и рвоты после 4 курса ($r = -0,335$; $r = -0,304$) (таблица 31).

При оценке микроэлементного состава крови, исследование корреляционных связей, показало, что между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести лейкопении после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ($r = -0,331$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Слабая, обратная, статически 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 имеется умеренная ($r = -0,331$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Слабая, обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между отношением медь/марганец, цинк/селен до лечения, медь/цинк после 4 курса и степенью тяжести диареи после 4 курса ($r = -0,206$; $r = -0,199$; $r = -0,241$) (таблица 32, 33).

Между СМИ после 4 курса и степенью тяжести лейкопении после 4 и 8 курса химиотерапии имеется слабая ($r = -0,251$; $r = -0,241$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Умеренная, обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между СМИ после 8 курса и степенью тяжести лейкопении после 4 курса ($r = -0,292$). Слабая, обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между СМИ после 8 курса и степенью тяжести лейкопении после 8 курса ($r = -0,241$). Умеренная, обратная, статически 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 гипопроteinемии 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 имеется умеренная ($r = -0,294$; $r = -0,304$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Умеренная, обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается 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, статически 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 ($r = 0,289$; $r = 0,284$; $r = 0,281$; $r = 0,287$). Статически 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 ($p > 0,05$) (таблица 34, 35, 36).

Таблица 32. Коэффициенты корреляции между микроэлементами и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопропротеинемии, цитолиза после 4 курсов полихимиотерапии.

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень гипопропротеинемии после 4 курсов ПХТ	Цитолиз после 4 курсов ПХТ
Медь/цинк до лечения	,011 ,914	-,331 ,046	-,088 ,389	-,042 ,679	-,015 ,883
Медь/селен до лечения	,090 ,376	-,068 ,505	-,039 ,704	-,065 ,525	,027 ,791
Медь/марганец до лечения	-,037 ,714	-,076 ,457	,062 ,543	-,100 ,323	,035 ,731
Цинк/селен до лечения	,026 ,800	,052 ,611	,047 ,643	-,077 ,447	,010 ,925
Цинк/марганец до лечения	-,107 ,291	,042 ,676	,118 ,246	-,045 ,658	,043 ,670
Селен/марганец до лечения	-,211 ,036	-,024 ,813	,046 ,653	,009 ,933	-,035 ,733
Медь/цинк после 4 курса ПХТ	-,050 ,626	,024 ,811	-,011 ,916	-,073 ,475	,040 ,693
Медь/селен после 4 курса ПХТ	-,074 ,468	,007 ,948	-,020 ,843	,035 ,732	,089 ,383
Медь/марганец после 4 курса ПХТ	-,154 ,128	-,127 ,212	,090 ,377	-,104 ,307	,057 ,573
Цинк/селен после 4 курса ПХТ	-,030 ,766	,017 ,867	-,010 ,919	,141 ,163	,071 ,484
Цинк/марганец после 4 курса ПХТ	-,152 ,133	-,123 ,226	,134 ,185	-,007 ,943	,045 ,655
Селен/марганец после 4 курса ПХТ	-,163 ,106	-,103 ,312	,106 ,295	-,102 ,313	,019 ,853

Таблица 33. Коэффициенты корреляции между микроэлементами и степенью тяжести тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полнейропатией, дизрегуляцией артериального давления после 4 курса полихимиотерапии

	Тошнота после 4 курсов ПХТ	Рвота после 4 курсов ПХТ	Диарея после 4 курсов ПХТ	Запор после 4 курсов ПХТ	Стоматит после 4 курсов ПХТ	Алопеция после 4 курсов ПХТ	ЛПС после 4 курсов ПХТ	Полинейропатия после 4 курсов ПХТ	Дисрегуляция АД после 4 курсов ПХТ
Медь/цинк до лечения	,073 ,470	,079 ,439	-,331 ,001	-,004 ,972	,056 ,579	,012 ,903	,043 ,676	-,035 ,728	,036 ,725
Медь/селен до лечения	-,005 ,959	,009 ,928	-,143 ,159	-,039 ,699	,003 ,979	-,051 ,618	,028 ,782	-,004 ,972	,054 ,593
Медь/марганец до лечения	,005 ,964	-,049 ,632	-,206 ,041	-,034 ,738	-,002 ,981	-,108 ,287	,078 ,441	,152 ,133	,038 ,706
Цинк/селен до лечения	-,157 ,120	-,076 ,457	,199 ,049	-,018 ,862	-,036 ,722	-,022 ,830	-,005 ,958	,021 ,835	,034 ,735
Цинк/марганец до лечения	-,080 ,432	-,041 ,687	,101 ,321	-,045 ,657	-,028 ,784	-,077 ,450	,003 ,978	,163 ,108	-,006 ,954
Селен/марганец до лечения	,016 ,877	,054 ,595	-,068 ,505	-,039 ,701	,000 ,999	-,055 ,589	-,008 ,933	,166 ,100	,001 ,988
Медь/цинк после 4 курса ПХТ	-,094 ,355	,082 ,417	-,241 ,016	,135 ,182	,053 ,600	,177 ,080	-,107 ,292	-,027 ,794	,021 ,839
Медь/селен после 4 курса ПХТ	-,102 ,317	,022 ,826	-,101 ,319	,029 ,778	-,080 ,432	,115 ,258	-,144 ,156	-,090 ,375	-,008 ,936
Медь/марганец после 4 курса ПХТ	,013 ,901	,068 ,507	-,138 ,173	,034 ,735	-,046 ,650	,173 ,086	-,166 ,101	,113 ,265	-,057 ,576
Цинк/селен после 4 курса ПХТ	-,047 ,646	-,122 ,227	,142 ,161	-,068 ,504	-,064 ,529	-,050 ,624	,024 ,811	-,064 ,532	-,013 ,899
Цинк/марганец после 4 курса ПХТ	,069 ,498	-,034 ,740	,020 ,846	-,030 ,771	-,048 ,634	,032 ,755	-,020 ,841	,148 ,142	-,044 ,665
Селен/марганец после 4 курса ПХТ	,083 ,414	,075 ,458	-,086 ,395	,048 ,635	-,017 ,867	,085 ,401	-,052 ,610	,159 ,116	-,003 ,980

Таблица 34. Коэффициенты корреляции между СМИ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопропротеинемии, цитолиза после 4 и 8 курсов полихимиотерапии

	Степень тяжести анемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести анемии после 8 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении и после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении и после 8 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести тромбоцитопении после 8 курсов ПХТ	Степень тяжести гипопропротеинемии после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести гипопропротеинемии после 8 курсов ПХТ	Степень тяжести цитолиза после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести цитолиза после 8 курсов ПХТ
СМИ до лечения	-,043 ,712	-,143 ,222	-,205 ,078	,218 ,061	-,157 ,178	,245 ,034	-,335 ,003	,083 ,476	-,027 ,817	-,045 ,699
СМИ после 4 курса	-,106 ,364	-,154 ,187	-,251 ,030	,241 ,037	-,105 ,371	,143 ,222	-,297 ,010	,110 ,350	-,012 ,915	-,038 ,749
СМИ после 8 курса	-,109 ,352	-,138 ,236	-,292 ,012	,241 ,037	-,080 ,493	,145 ,214	-,298 ,013	,096 ,412	,016 ,889	-,032 ,786
ΔСМИ до лечения и 4 курс	,118 ,313	,016 ,890	,067 ,566	,024 ,838	-,090 ,445	,377 ,001	-,100 ,393	-,006 ,959	,043 ,714	,099 ,397
ΔСМИ до лечения и 8 курс	,084 ,475	-,053 ,654	,066 ,575	,088 ,451	-,195 ,094	,239 ,039	-,291 ,011	-,004 ,973	-,062 ,595	-,035 ,763
Стадия онкологического процесса	,085 ,522	-,042 ,740	,065 ,606	-,008 ,949	-,139 ,269	-,059 ,703	,121 ,435	,092 ,552	,118 ,445	,183 ,234
Рост	,118 ,406	,033 ,795	,178 ,216	-,051 ,689	-,033 ,795	-,072 ,642	-,226 ,141	-,069 ,655	-,030 ,848	-,176 ,252
Масса тела	,054 ,990	-,037 ,743	,130 ,302	-,096 ,449	,020 ,872	,053 ,734	-,023 ,887	,038 ,809	,037 ,809	-,256 ,094
ИМТ	,040 ,750	-,054 ,669	-,232 ,063	-,105 ,407	-,184 ,143	-,207 ,177	-,015 ,925	-,181 ,241	,029 ,851	-,055 ,721
Возраст	,076 ,916	,145 ,547	,087 ,573	,059 ,706	,005 ,975	-,218 ,154	-,035 ,822	-,172 ,271	,020 ,846	-,030 ,771

Таблица 35. Коэффициенты корреляции между СМИ, антропометрическими показателями и степенью тяжести тошноты, рвоты, запора после 4 курсов полихимиотерапии.

	Степень тяжести тошноты после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести рвоты после 4 курсов ПХТ	Степень тяжести запора после 4 курсов ПХТ
СМИ до лечения	-0,294 0,031	-0,304 0,036	0,119 0,308
СМИ после 4 курса	-0,126 0,280	-0,376 0,456	0,085 0,468
СМИ после 8 курса	-0,137 0,242	-0,457 0,275	0,032 0,785
ΔСМИ до лечения и 4 курс	-0,340 0,772	-0,456 0,245	0,176 0,130
ΔСМИ до лечения и 8 курс	-0,003 0,981	-0,354 (0,357	0,324 0,005
Стадия онкологического процесса	,065 ,876	-,137 ,377	-,134 ,387
Рост	-,137 ,494	-,054 ,683	,287 ,059
Масса тела	,187 ,438	,002 ,955	-,071 ,647
ИМТ	-,193 ,209	-,033 ,830	,204 ,184
Возраст	,157 ,649	,187 ,631	-,546 ,122

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, показывая различный вклад прогностических маркеров в развитии неблагоприятных событий противоопухолевой лекарственной терапии.

Таблица 36. Коэффициенты корреляции между СМИ и кардиоваскулярной токсичностью в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление	Систолическое артериальное давление (ортостатическая проба, первая минута)	Диастолическое артериальное давление (ортостатическая проба, первая минута)
СМИ до лечения	0,671 0,001	0,698 0,001	0,554 0,001	0,598 0,001
СМИ после 4 курса	0,635 0,001	0,541 0,001	0,672 0,001	0,545 0,001
СМИ после 8 курса	0,681 0,001	0,678 0,001	0,578 0,001	0,591 0,001
ΔСМИ до лечения и 4 курс	0,648 0,001	0,589 0,001	0,597 0,001	0,541 0,001
ΔСМИ до лечения и 8 курс	0,674 0,001	0,529 0,001	0,694 0,001	0,678 0,001
Стадия онкологического процесса	,289 ,451	,680 ,044	,120 ,759	,139 ,720
Рост	-,414 ,268	-,260 ,500	,104 ,791	-,518 ,154
Масса тела	,104 ,791	,104 ,790	,104 ,791	,104 ,791
ИМТ	,233 ,546	-,550 ,125	-,385 ,306	-,317 ,406
Возраст	,289 ,003	,284 ,004	,281 ,003	,287 ,003

СМИ до лечения, после 4 и 8 курса противоопухолевой лекарственной терапии продемонстрировал умеренную, прямую, статистически значимую связь ($p < 0,05$) с уровнем систолического и диастолического артериального давления в положении лежа на спине, а также систолического и диастолического артериального давления на первой минуте активной ортостатической пробы и возрастом.

3.4 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. Острые сосудистые катастрофы (острый инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии), а также ИБС в форме нестабильной стенокардии, не включили в перечень прогностических моделей ввиду малого количества наблюдений, что не исключает принципиальной возможности построения прогностических моделей по отношению к данным вариантам токсичности ПХТ по результатам дальнейших исследований.

3.4.1. Прогнозирование токсичности противоопухолевой лекарственной терапии с использованием данных основных методов исследования

Таблица 37. Характеристики моделей прогнозирования гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и общего белка, построенных на основании данных только обязательных методов исследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования			
	уровня гемоглобина крови	уровня лейкоцитов крови	уровня тромбоцитов крови	уровня общего белка крови
Обучающая выборка, %	76	71	73	75
Тестовая выборка, %	24	29	27	25
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	17	17	17	17
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	1	1	1	1
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	75,5	71,5	69,4	74,1
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	77,1	70,4	70,2	75,1
Площадь под ROC-кривой	0,786	0,709	0,712	0,764

Таблица 38. Характеристика моделей прогнозирования степени тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора построенных на основании данных только обязательных методов исследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования				
	степени тяжести цитолиза	степени тяжести тошноты	степени тяжести рвоты	степени тяжести диареи	степени тяжести запора
Обучающая выборка, %	65	74	71	69	62
Тестовая выборка, %	35	26	29	31	38
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	23	23	23	23	23
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	4	4	4	4	4
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	71,2	40,1	31,1	51,4	43,1
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	70,1	38,8	30,8	50,7	40,5
Площадь под ROC-кривой	0,705	0,547	0,463	0,549	0,503

Таблица 39. Характеристика моделей прогнозирования степени тяжести стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дисрегуляции артериального давления построенных на основании данных только обязательных методов исследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования			
	степени тяжести стоматита	степени тяжести алопеции	степени тяжести ЛПС	дисрегуляция АД
Обучающая выборка, %	67	70	74	68
Тестовая выборка, %	32	30	26	32
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	23	23	23	23
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	4	3	4	3
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	61,9	76,0	60,2	52,3
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	60,2	73,1	63,1	54,2
Площадь под ROC-кривой	0,675	0,754	0,643	0,552

Характеристики нейронных сетей для прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ без включения СМИ, концентрации ТТГ и микроэлементов (медь, цинк, селен и марганец) представлены в таблице 37,38,39.

Таблица 40. Вклад предикторов в модели прогнозирования уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка крови

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)			
	уровня гемоглобина крови	уровня лейкоцитов крови	уровня тромбоцитов крови	уровня общего белка крови
Пол	Включен 28,0%	Включен 14,4%	Включен 11,5%	Включен 56,2%
Возраст	Включен 80,1%	Включен 25,3%	Включен 86,3%	Включен 78,4%
Стадия заболевания	Включен 26,2%	Включен 27,4%	Включен 36,9%	Включен 35,5%
Схема полихимиотерапии	Включен 19,4%	Включен 17,4%	Включен 40,6%	Включен 28,1%
Рост	Включен 35,1%	Включен 24,6%	Включен 38,4%	Включен 35,5%
Масса тела	Включен 45,6%	Включен 25,6%	Включен 34,5%	Включен 76,2%
ИМТ	Включен 72,1%	Включен 85,1%	Включен 78,1%	Включен 84,1%
Шкала Карновского	Включен 69,1%	Включен 43,4%	Включен 14,9%	Включен 35,2%
ППТ	Включен 63,2%	Включен 79,5%	Включен 58,4%	Включен 69,8%
Гистологический тип опухоли	Включен 15,7%	Включен 25,7%	Включен 26,7%	Включен 34,5%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 18,4%	Включен 9,1%	Включен 8,2%	Включен 15,5%

При прогнозировании токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с использованием только основных методов исследования, отмечается средняя (недостаточная) прогностическая значимость моделей прогнозирования: от 31,10% до максимально 75,50% для моделей прогнозирования уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка крови, степени тяжести цитоллиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дисрегуляции артериального давления, что диктует необходимость

включения дополнительных параметров для повышения чувствительности (предсказательной способности) моделей

Таблица 41. Вклад предикторов в модели прогнозирования степени тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)				
	степени тяжести цитолиза	степени тяжести тошноты	степени тяжести рвоты	степени тяжести диареи	степени тяжести запора
Пол	Включен 14,4%	Включен 18,4%	Включен 12,4%	Включен 14,2%	Включен 12,1%
Возраст	Включен 35,2%	Включен 73,8%	Включен 87,2%	Включен 59,6%	Включен 32,4%
Стадия заболевания	Включен 21,4%	Включен 25,2%	Включен 11,4%	Включен 17,6%	Включен 28,6%
Схема полихимиотерапии	Включен 32,1%	Включен 19,4%	Включен 18,5%	Включен 14,2%	Включен 25,8%
Рост	Включен 25,6%	Включен 68,2%	Включен 37,2%	Включен 46,1%	Включен 18,5%
Масса тела	Включен 61,7%	Включен 45,1%	Включен 71,8%	Включен 76,8%	Включен 58,1%
ИМТ	Включен 81,0%	Включен 79,8%	Включен 35,4%	Включен 18,6%	Включен 38,5%
Шкала Карновского	Включен 65,3%	Включен 27,6%	Включен 43,7%	Включен 19,1%	Включен 76,1%
ППТ	Включен 61,7%	Включен 75,6%	Включен 56,4%	Включен 54,1%	Включен 17,4%
Гистологический тип опухоли	Включен 8,1%	Включен 17,8%	Включен 15,3%	Включен 18,2%	Включен 19,2%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 12,5%	Включен 18,1%	Включен 13,8%	Включен 9,4%	Включен 9,8%

Перечень предикторов, отобранных нейронными сетями в процессе их обучения для включения в модели, представлен в таблицах 40,41,42. Во всех моделях в качестве функции активации скрытых нейронов была выбрана функция гиперболический тангенс, выходных нейронов – Softmax.

Таблица 42. Вклад предикторов в модели прогнозирования степени тяжести стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дисрегуляции артериального давления

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)			
	степени тяжести стоматита	степени тяжести алопеции	степени тяжести ЛПС	дисрегуляция АД
Пол	Включен 13,7%	Включен 26,7%	Включен 16,1%	Включен 18,1%
Возраст	Включен 38,9%	Включен 33,5%	Включен 19,3%	Включен 86,1%
Стадия заболевания	Включен 34,7%	Включен 29,4%	Включен 19,2%	Включен 17,8%
Схема полихимиотерапии	Включен 37,2%	Включен 31,0%	Включен 18,1%	Включен 33,2%
Рост	Включен 29,4%	Включен 25,6%	Включен 98,4%	Включен 67,8%
Масса тела	Включен 34,2%	Включен 78,4%	Включен 84,7%	Включен 34,7%
ИМТ	Включен 13,4%	Включен 79,9%	Включен 21,4%	Включен 14,2%
Шкала Карновского	Включен 76,4%	Включен 18,5%	Включен 26,7%	Включен 51,2%
ППТ	Включен 11,1%	Включен 73,1%	Включен 16,9%	Включен 13,2%
Гистологический тип опухоли	Включен 12,4%	Включен 26,7%	Включен 13,1%	Включен 28,4%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 9,7%	Включен 21,9%	Включен 14,9%	Включен 6,3%

3.4.2. Прогнозирование токсичности противоопухолевой лекарственной терапии с использованием данных дополнительных методов исследования

Характеристики нейронных сетей для прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ с добавлением дополнительных предикторов (СМИ, ТТГ плазмы крови, концентрация микроэлементов плазмы крови) представлены в таблицах 43, 44, 45.

Вклад предикторов в построение прогностических моделей представлен в таблицах 46, 47, 48.

Таблица 43. Характеристики моделей прогнозирования гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и общего белка, построенных на основании данных дополнительных методов исследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования			
	уровня гемоглобина крови	уровня лейкоцитов крови	уровня тромбоцитов крови	уровня общего белка крови
Обучающая выборка, %	73	71	64	76
Тестовая выборка, %	27	29	36	24
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	23	23	23	23
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	1	1	1	1
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	98,5	92,5	91,6	94,9
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	97,3	91,2	90,4	91,2
Площадь под ROC-кривой	0,974	0,910	0,913	0,917

Таблица 44. Характеристика моделей прогнозирования степени тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора построенных на основании данных дополнительных методов обследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования				
	степени тяжести цитолиза	степени тяжести тошноты	степени тяжести рвоты	степени тяжести диареи	степени тяжести запора
Обучающая выборка, %	70	72	77,0	61,0	59,0
Тестовая выборка, %	30	28	23,0	39,0	41,0
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	23	23	23	23	23
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	4	4	4	4	4
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	84,3	59,5	46,5	65,8	66,1
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	83,3	52,4	52,8	59,3	80,5
Площадь под ROC-кривой	0,842	0,675	0,641	0,716	0,675

Таблица 45. Характеристика моделей прогнозирования степени тяжести стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дизрегуляции

артериального давления построенных на основании данных дополнительных методов исследования

Параметр нейронной сети	Модель прогнозирования			
	степени тяжести стоматита	степени тяжести алопеции	степени тяжести ЛПС	дизрегуляция АД
Обучающая выборка, %	68	69	71	62
Тестовая выборка, %	32	31	29	38
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	23	23	23	23
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	3	3
Количество нейронов выходного слоя	4	3	4	3
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	75	87,0	83,1	66,7
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	78,1	84,0	73,8	56,0
Площадь под ROC-кривой	0,739	0,854	0,821	0,579

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 46. Вклад предикторов в модели прогнозирования уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка крови

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

Таблица 47. Вклад предикторов в модели прогнозирования степени тяжести цитоллиза, тошноты, рвоты, диареи, запора

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)				
	степени тяжести цитоллиза	степени тяжести тошноты	степени тяжести рвоты	степени тяжести диареи	степени тяжести запора
Пол	Включен 8,5%	Включен 20,6%	Включен 16,2%	Включен 17,4%	Включен 13,7%
Возраст	Включен 65,6%	Включен 81,4%	Включен 100,0%	Включен 57,7%	Включен 31,8%
Стадия заболевания	Включен 20,8%	Включен 33,4%	Включен 21,5%	Включен 16,0%	Включен 20,7%
Схема лечения	Включен 50,2%	Включен 25,2%	Включен 20,3%	Включен 15,3%	Включен 24,0%
Рост	Включен 35,9%	Включен 85,0%	Включен 42,0%	Включен 61,5%	Включен 30,9%
Масса тела	Включен 79,8%	Включен 51,2%	Включен 75,1%	Включен 100,0%	Включен 67,4%
ИМТ	Включен 100,0%	Включен 100,0%	Включен 38,5%	Включен 25,2%	Включен 45,7%
Шкала Карновского	Включен 70,2%	Включен 38,4%	Включен 58,9%	Включен 18,1%	Включен 98,1%
ППТ	Включен 79,2%	Включен 71,8%	Включен 17,4%	Включен 19,6%	Включен 27,8%
Гистологический тип опухоли	Включен 2,8%	Включен 19,1%	Включен 18,3%	Включен 14,8%	Включен 12,3%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 14,8%	Включен 19,9%	Включен 16,4%	Включен 7,3%	Включен 1,5%
СМИ до лечения	Включен 97,5%	Включен 98,7%	Включен 24,4%	Включен 94,1%	Включен 38,6%
Медь до лечения	Включен 25,7%	Включен 53,6%	Включен 26,0%	Включен 98,2%	Включен 38,3%
Цинк до лечения	Включен 57,7%	Включен 73,0%	Включен 75,4%	Включен 57,0%	Включен 11,2%
Селен до лечения	Включен 25,1%	Включен 79,0%	Включен 72,1%	Включен 57,4%	Включен 68,0%
Марганец до лечения	Включен 38,3%	Включен 43,2%	Включен 59,5%	Включен 16,3%	Включен 100,0%
ТТГ до лечения	Включен 58,5%	Включен 62,0%	Включен 58,0%	Включен 60,8%	Включен 78,5%

Таблица 48. Вклад предикторов в модели прогнозирования степени тяжести стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дизрегуляции артериального давления

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

Таким образом, нам удалось разработать базовую систему прогностических маркеров токсичности анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопротеинемии, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема саркопении, дистиреоза и дисмикрэлементоза у онкологических больных остается недооцененной в повседневной клинической практике. Оценка компонентного состава тела с целью выявления саркопении должна входить в диагностический алгоритм у больных РЖ, которым показано проведение противоопухолевой лекарственной терапии, при этом «золотым стандартом» в диагностике саркопении должно явиться определение скелетно-мышечного индекса при компьютерной томографии. В тоже время анализ результатов большого количества исследований подчеркивает значимость дисмикрэлементоза, как в процессе канцерогенеза, так и опухолевой прогрессии.

Коморбидная патология играет значительную роль в лечении и прогнозе злокачественных заболеваний. Комплексный подход к лечению онкологических пациентов должен включать учет всех сопутствующих заболеваний для оптимизации терапевтических стратегий и улучшения исходов лечения. Важно проводить междисциплинарное взаимодействие специалистов различных областей медицины для обеспечения всесторонней помощи пациентам с онкологическими заболеваниями и коморбидной патологией.

С учетом высокой актуальности данного вопроса целью представленной работы является разработка системы прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ.

Для достижения цели сформулирован ряд задач: 1) дать клинимо-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 связь между клиническими характеристиками, лучевыми и лабораторными показателями больных РЖ и вариантами, частотой и тяжестью токсических проявлений химиотерапевтического лечения, а также прогностическую значимость исследуемых предикторов; 5) на основании полученных закономерностей предложить систему прогностических маркеров развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ.

Всего на основании представленных выше критериев в исследование включено 152 больных локализованным, местнораспространенным и метастатическим РЖ. Сбор клинического материала осуществлялся на базе химиотерапевтического отделения №1 (круглосуточный стационар противоопухолевой лекарственной терапии) ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия).

Критериями включения пациентов в исследование были: 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), IV стадия распространения РЖ, являющаяся показанием к назначению паллиативной лекарственной терапии первой линии по схемам FLOT, FOLFOX или XELOX., информированное добровольное согласие больного принимать участие в исследовании.

Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации диагноза РЖ, 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, 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 $100 \cdot 10^9/\text{л}$), любые формы нарушения сознания, профессиональный спорт, беременность или лактация, необходимость перехода на вторую линию лекарственного лечения, 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 + адъюватная 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 соответствии с поставленными задачами использованы основные (обязательные) и дополнительные (к утвержденным клиническим рекомендациям) методы исследования. По спектру и кратности обязательные методы исследования проводились в соответствии с клиническими рекомендациями по РЖ и включали общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, включившее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Обязательные лабораторные методы обследования проведены всем пациентам в соответствии с утвержденной кратностью. Перечень обязательных лабораторных исследований включал в себя общий клинический (гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, мочеви́на, креатинин, АЛТ, АСТ), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, протромбиновое время и международное нормализованное отношение) и общий анализ мочи.

Клинический анализ крови с оценкой стандартных параметров проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 (Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU-5800 (Соединенные Штаты Америки, Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Коагулограмма оценивалась на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2000i (Япония) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Общий анализ мочи проводился на гибридном анализаторе FUS-2000 (Китай) перед началом курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

Дополнительные методы исследования: определение концентрации селена, меди, цинка и марганца в плазме крови проведено у 100 больных дважды. Забор крови осуществлялся перед инициацией первого курса противоопухолевой терапии и перед пятым всем больным (152 и 144 человека соответственно). Дальнейший отбор проб 100 человек выполнялся рандомно (линейным конгруэнтным методом). Исследование 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 ТТГ в плазме крови у 100 больных РЖ определяли с

помощью иммуноферментного метода с использованием тест системы «ТТГ-ИФА-БЕСТ».

Обязательные инструментальные методы исследования: 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.

Дополнительные инструментальные методы исследования: для уточнения количества скелетных мышц, динамики потерь использовали подсчет СМИ 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, не более чем за один месяц до даты госпитализации, а также через 2-3 недели после проведения четвертого курса противоопухолевой лекарственной терапии. 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).

Учет данных по рассматриваемым пациентам, производился с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010. Систематизацию,

статистический анализ и визуализацию данных выполняли с помощью SPSS Statistics (версия 19.0).

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 для 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.

Онкогенез рассматривается как один из элементов процесса старения. Возраст является независимым фактором риска подавляющего большинства злокачественных эпителиальных опухолей, и РЖ не является исключением.

Прогноз при РЖ особенно неблагоприятен в группе пожилых и сенильных пациентов, поскольку в данной возрастной группе чаще развивается снижение функционального резерва вследствие значительного количества сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, патологии дыхательной, мочевыделительной и других систем). Несколько исследований показали, что коморбидности могут влиять на варианты лечения рака, и они связаны с более высоким риском неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов, включая послеоперационные осложнения и смертность. Однако комплексную оценку влияния различных коморбидных заболеваний трудно выполнить в клинической практике, а оптимальные инструменты недостаточно разработаны [237-242].

Хотелось бы отметить, что особенности возрастных изменений организма, социальные вопросы адаптации пожилых людей и многие другие факторы осложняют процесс лечения и терапии злокачественных новообразований в конкретных случаях. При этом стоит отметить, что противоопухолевая лекарственная терапия, несмотря на доказанные

преимущества, имеет и ряд недостатков, в том числе различные побочные эффекты, которые могут особенно ярко проявиться при лечении пациентов пожилого возраста, вызывая усугубление или манифестацию различных соматических заболеваний.

Согласно результатам нашей работы наиболее часто РЖ встречается у пожилых пациентов мужского пола, обремененных сопутствующей патологией по сердечно-сосудистым заболеваниям (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ИБС), патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический панкреатит, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический запор), эндокринопатиям (сахарный диабет 2 типа, доброкачественная патология щитовидной железы, доброкачественной патологии органов репродукции (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, миома матки в стадии регресса, мастопатия, эндометриоз). Возрастно-половая структура больных РЖ совпадает с проведенными исследованиями других авторов, которые отмечают увеличение риска развития РЖ с возрастом (преимущественно в пожилом возрасте) у лиц мужского пола среди заболевших [243].

Факторы риска коморбидной патологии у пожилых пациентов нередко являются общими со злокачественными эпителиальными поражениями желудка. С возрастом происходят естественные изменения в органах и системах, такие как снижение функции сердца, почек, легких и других органов, при этом возрастное ослабление иммунной системы делает пожилых людей более уязвимыми к инфекциям и хроническим заболеваниям.

В Японском исследовании, включавшем 488 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая подслизистая диссекция по поводу РЖ. После 5-летнего наблюдения К. Тапоуе и соавторы (2019) показали, что у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, определяемыми по классификации ASA-PS, выживаемость была значительно меньше, чем у

больных с компенсированными сопутствующими заболеваниями (5-летний показатель OS, 79,1 против 87,7%; $P < 0,01$); более того, тяжелые сопутствующие заболевания были достоверно связаны с увеличением риска смертности в 2,56 раза после поправки на сопутствующие факторы [244].

Сходные данные получили корейские исследования пожилых пациентов с ранним РЖ. Продемонстрировано, что больные из группы высокого риска с сопутствующей патологией были связаны с более низкой общей выживаемостью, с почти вдвое более высоким риском смертности по сравнению с пациентами из группы низкого риска с сопутствующей патологией, что предполагает ее роль как независимого прогностического фактора, влияющего на выживаемость пожилых пациентов с РЖ [245, 246].

Согласно результатам проведенной нами работы, гистологическая структура рака желудка в основном представлена низкодифференцированной аденокарциномой, которая встречалась в 58,6% случаев. Это подчеркивает высокую агрессивность и потенциальную сложность лечения данного типа рака, поскольку низкодифференцированные опухоли имеют более неблагоприятный прогноз и часто требуют более интенсивного и комплексного подхода к терапии. Высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома составляли 41,4% случаев. Эти опухоли, как правило, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с низкодифференцированными формами, что также следует учитывать при планировании лечения и прогнозировании исходов.

Стоит отметить, что примечательным результатом исследования являлось отсутствие половых различий в гистологической структуре рака желудка. Это согласуется с существующими данными о том, что рак желудка, как правило, не имеет выраженной половой предрасположенности по отношению к его гистологическому типу, хотя пол может влиять на другие аспекты заболевания, такие как частота или стадионность на момент диагностики онкологического процесса. Схожее распределение морфологической структуры злокачественных новообразований желудка

продемонстрировали белорусские исследователи, показавшие, что в гистологической структуре РЖ преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (у 69,0% женского пола и 64,0% мужского пола) [247].

Стоит отметить, что по последним данным мировой научной литературы большинство авторов сходятся во мнении, что РЖ кишечного типа чаще страдают мужчины, в то время как диффузный тип встречается у мужчин и женщин с равной частотой [248], что также подтвердилось результатами проведенного нами исследования.

Это утверждение объясняется тем, что в карциномах кишечного типа немаловажную роль играют такие факторы риска как табакокурение, потребление алкоголя и поступление в организм пищевых канцерогенов, что все-таки чаще встречается у мужчин. С другой стороны, генетические факторы считаются более значимыми у женщин, однако ни одна из этих гипотез, объясняющих гендерные различия, не подтвердилась [249, 250].

В нашем исследовании стадийная структура заболевания представлена преимущественно III и IV стадией опухолевого процесса (80,0%), что соответствует общемировым тенденциям. Небольшое количество случаев со стадией I (1,3%) и II (18,4%) говорит о том, что рак желудка часто диагностируется на более поздних стадиях, когда требуется более длительное и сложное лечение, включая проведение противоопухолевой лекарственной терапии. Это может отражать недостаточную осведомленность о ранних симптомах заболевания. Как известно, на ранних стадиях РЖ не вызывает выраженных симптомов или они могут быть неспецифичными (например, легкая диспепсия, утомляемость, снижение аппетита), симптомы могут напоминать другие фоновые для злокачественных поражений заболевания, такие как гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь. Предшествующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта являются благоприятным фоном для канцерогенеза ввиду неспецифичности жалоб пациентов и отсутствия онкологической настороженности и, нередко, несоблюдения кратности онкоскрининга,

эндоскопической диагностики, позволяющей провести морфологическую верификацию диагноза. В силу неинформированности пациенты могут не знать о рисках и симптомах РЖ, что снижает обращаемость за медицинской помощью и большей частью только при появлении серьезных симптомов, таких как сильная боль или значительная потеря массы тела, что обычно указывает на уже распространенный процесс.

Проведенное исследование показало, что у больных с впервые диагностированным раком желудка наблюдаются различный диапазон показателей ИМТ. Значительная часть пациентов может иметь повышенный ИМТ, затрудняющий важные клинические и прогностические последствия. В нашем исследовании значительная группа пациентов, а именно 77 чел. (50,7%), имела повышенный ИМТ. Повышенный ИМТ может быть связан с различными метаболическими нарушениями и хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Для таких пациентов важно учитывать эти сопутствующие состояния при выборе противоопухолевой терапии и разработке плана лечения, так как они могут влиять на переносимость лечения и общие результаты. Из 152 пациентов у 14 (9,1%) имелся дефицит массы тела. Это относительно небольшая группа, однако дефицит массы тела может указывать на недостаточное питание или сопутствующие заболевания, что требует дополнительного внимания при планировании лечения и поддерживающей терапии. Пациенты с дефицитом массы тела более уязвимы в развитии осложнений и нуждаются в специальной нутриционной поддержке. В то время как пациенты с повышенным ИМТ могут требовать более тщательного контроля метаболических показателей и лечения сопутствующих заболеваний.

Проведенное нами рутинное клиническое обследование пациентов с раком желудка позволило выявить ряд значимых изменений в их состоянии здоровья, которые необходимо учитывать при планировании и проведении противоопухолевой терапии.

Анемия была выявлена у значительной части пациентов: средней степени тяжести у 15 (9,9%), легкой степени - у 66 (43,4%). Это указывает на высокую распространенность анемии среди пациентов с раком желудка. Анемия может негативно влиять на общее состояние пациентов, их качество жизни и переносимость лечения, поэтому важно рассматривать возможные меры коррекции, такие как железосодержащие препараты или эритропоэтины по показаниям. Цитолитический синдром легкой степени тяжести был отмечен у 28 (18,4%) пациентов, преимущественно у тех, кто имел множественные метастазы в печени. Повышение уровня АСТ и АЛТ до трех границ нормы, хотя и свидетельствует о повреждении печени, но не стало противопоказанием к проведению противоопухолевой лекарственной терапии. Более того, динамическое наблюдение показало, что проведение полихимиотерапии не усугубило уже имеющийся цитолитический синдром, что подтверждает возможность безопасного использования полихимиотерапии у этих пациентов при условии тщательного мониторинга функции печени. Сниженная концентрация общего белка обнаружена у 22 (14,5%) пациентов. Этот показатель указывает на нарушение белкового обмена или недостаточное питание, что часто встречается у пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако изолированное снижение уровня белка не было противопоказанием к проведению противоопухолевой терапии. Отсутствие отклонений в показателях лейкоцитов и тромбоцитов, а также нормальные биохимические маркеры функции почек и отсутствие патологии в общем анализе мочи свидетельствовали о сохранении удовлетворительного состояния этих систем у большинства пациентов. Это положительный момент, так как тяжелые нарушения функции почек или значимые изменения крови могли бы ограничить возможность проведения противоопухолевой терапии. В целом, результаты обследования подчеркнули важность комплексного подхода к оценке состояния пациентов перед началом противоопухолевой терапии. Регулярный мониторинг ключевых показателей здоровья позволяет своевременно выявлять и корректировать возможные

отклонения, обеспечивая тем самым более безопасное и эффективное проведение лечения.

Немаловажным предиктором неблагоприятных явлений противоопухолевой лекарственной терапии является оценка уровня ТТГ. Нами впервые обнаружена высокая значимость концентрации ТТГ перед противоопухолевой лекарственной терапией в силу ее тяжелой токсичности. Полученные нами результаты исследования по оценке функции щитовидной железы до начала противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с раком желудка выявили несколько ключевых аспектов. Основной проблемой в ходе исследования, являлась сложность клинической диагностики дисфункции щитовидной железы у пациентов с раком желудка. Это связано с тем, что клинические симптомы дисфункции щитовидной железы могут быть маскированы под токсические осложнения проводимой противоопухолевой терапии. Симптоматика, возникающая вследствие лечения, может перекрывать проявления дистиреоза, что усложняет его диагностику. В дополнение к этому, наличие других неспецифических симптомов, связанных как с опухолевым процессом, так и с сопутствующими коморбидностями, делает установление диагноза ещё более сложным.

В условиях региона с умеренным йододефицитом, эхографическая оценка щитовидной железы не входит в список необходимых исследований, это является, по нашему мнению, упущением, поскольку йододефицит может предрасполагать к нарушениям функции щитовидной железы. Введение эхографической оценки щитовидной железы в стандарт обследования для пациентов с другими злокачественными новообразованиями могло бы способствовать улучшению диагностики и своевременному выявлению возможные дисфункции. В нашем исследовании средняя концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) до начала первого курса полихимиотерапии находилась в пределах нормы, что указывало на отсутствие значительных отклонений в функционировании щитовидной железы у большинства пациентов до начала терапии.

Полученные нами данные выявили субкомпенсированный гипертиреоз у 2,0% пациентов, декомпенсированный гипотиреоз у 1,0% пациентов, субкомпенсированный гипотиреоз у 3,0% пациентов, что свидетельствуют о низкой частоте значительных нарушений функции щитовидной железы в исследуемой выборке. Однако имеющиеся случаи гипотиреоза и гипертиреоза, хотя и не многочисленны, подчеркнули необходимость внимательного мониторинга функции щитовидной железы у пациентов с раком желудка, особенно учитывая их последствия в оценке общего состояния и дальнейшей терапевтической стратегии.

Результаты подчеркнули важность включения регулярной оценки функции щитовидной железы в стандартное обследование пациентов, проходящих противоопухолевую лекарственную терапию, особенно в регионах с йододефицитом. Регулярный мониторинг уровня ТТГ и, при необходимости, дополнительные исследования, может позволить своевременно выявлять и корректировать нарушения функции щитовидной железы и при этом значительно влиять на общее состояние пациента и эффективность проводимой терапии. В целом, проведение дополнительных исследований для выявления нарушений функции щитовидной железы у этой группы пациентов будет полезным для улучшения диагностики, ведения и дальнейшего прогноза таких больных.

Полученные нами данные по 100 больным РЖ значительно указывают на взаимосвязь между уровнем ТТГ и частотой токсических осложнений, возникающих в результате противоопухолевой терапии. Наше исследование показало, что при увеличении содержания ТТГ наблюдалась выраженная частота развития токсических осложнений лекарственной терапии, таких как тромбоцитопения, тошнота и рвота. Это может свидетельствовать о нарушенной функции щитовидной железы, отраженной в изменении уровня ТТГ, что отражает реакцию организма на противоопухолевую терапию. Появление тромбоцитопении, тошноты и рвоты у пациентов с повышенным уровнем ТТГ может быть связано с тем, что дисфункция щитовидной железы

может сказываться на метаболизме и восстановлении организма. Из-за увеличения чувствительности к токсическому воздействию лекарственных препаратов и снижения их переносимости. Выявленная нами связь между уровнем ТТГ и токсическими осложнениями требует дальнейшего изучения и уточнения. Возможность более выраженной корреляции между уровнем ТТГ и другими неблагоприятными событиями противоопухолевой терапии может стать более очевидной при увеличении выборки пациентов, что может способствовать более точному определению силы этой связи. Увеличенная выборка также может способствовать выявлению более тонких деталей взаимосвязи между функцией щитовидной железы и переносимостью терапии, что может иметь практическое значение для оптимизации лечения и мониторинга состояния пациентов. Эти результаты могут стать триггером для дальнейших исследований, которые могут помочь в разработке более персонализированных подходов к лечению пациентов, проходящих противоопухолевую лекарственную терапию.

Выявленная связь между уровнем ТТГ и токсическими осложнениями подчеркивает необходимость внедрения более комплексного подхода к мониторингу и коррекции функции щитовидной железы у пациентов, проходящим противоопухолевую терапию. Это может включать регулярное определение уровня ТТГ, а также разработку индивидуализированной терапии с учетом состояния щитовидной железы.

Хотелось бы отметить, что особенностью диагностики тиреоидных нарушений у лиц пожилого возраста является зависимость от неспецифических клинических проявлений гипотиреоза, атипичных проявлений тиреотоксикоза и нередко сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов отмечен высокий процент недиагностированных форм нарушений функционального состояния щитовидной железы. Происходит это из-за сглаживания клинических симптомов заболевания и их сходства с обычными симптомами старения, а также приема ряда лекарственных препаратов по поводу других заболеваний. Учитывая трудности клинической

диагностики заболевания у пожилых пациентов, повышается значение лабораторной диагностики. В пожилом возрасте меняется динамика тиреоидных гормонов: снижаются поглощения щитовидной железой I^{131} и секреция T_4 ; параллельно снижению секреции T_4 замедляются его метаболизм и клиренс, поэтому суммарная концентрация T_4 в сыворотке крови с возрастом не уменьшается; происходит замедление периферической конверсии T_4 в T_3 ; концентрация ТТГ с возрастом не меняется [111].

В течение последних десятилетий основное внимание в изучении злокачественных новообразований уделялось выявлению мутаций в генах-драйверах, которые использовались как для диагностики, так и для персонализированной терапии опухолей. Помимо генетических изменений, опухолевые клетки характеризуются существенными изменениями в их метаболизме, влияющими на потребность в макро- и микроэлементах

Полученные нами данные, показывают, что динамика концентрации микроэлементов в плазме крови у пациентов с раком желудка, проходящих противоопухолевую лекарственную терапию, выявили изменения, которые могут иметь значимое клиническое значение. Наблюдается достоверное снижение концентрации меди и цинка после четвертого курса полихимиотерапии. Это снижение может быть связано с увеличением потребности организма в этих микроэлементах или их потерей в результате действия противоопухолевых препаратов, что может негативно сказаться на общесоматическом статусе пациента. Увеличение концентрации селена и марганца после четвертого курса химиотерапии может указывать на мобилизацию этих микроэлементов в ответ на полихимиотерапию или изменению в их метаболизме, которые требуют дальнейшего изучения. Лабораторные данные не выявили признаков дефицита меди, цинка, селена и марганца, которые находились в пределах референсных значений как до начала, так и после четвертого курса полихимиотерапии. Это говорит о том, что концентрации отдельных микроэлементов изменяются, но они остаются в пределах нормальных значений. Однако выявленные изменения в

концентрациях этих микроэлементов и их соотношений могут иметь важные клинические изменения, даже если абсолютные значения остаются в пределах нормы. Мы также обнаружили достоверные изменения в соотношениях концентраций микроэлементов, таких как медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк. Эти изменения указывают на изменение взаимодействий и баланса микроэлементов в организме в ответ на противоопухолевое лечение. Соотношение медь/цинк и других микроэлементов является важным индикатором биологических и физиологических изменений, которые могут отражать адаптацию организма к противоопухолевому лечению или изменения в метаболизме. Понимание изменений в концентрациях микроэлементов и их соотношений может помочь в оптимизации противоопухолевой терапии и в улучшении поддержки пациентов. Наблюдаемые изменения могут быть полезны для определения потенциальных рисков и разработки стратегий коррекции. Например, снижение меди и цинка может указывать на необходимость дополнительного контроля и коррекции их уровня, чтобы избежать негативного влияния на общее состояние пациента. Необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания влияния этих изменений на клинические результаты и для выявления возможных связей между изменениями в концентрациях микроэлементов и переносимостью терапии. Это поможет в разработке более эффективных подходов к поддерживающему лечению и мониторингу пациентов, проходящих противоопухолевую терапию.

Описываемые микроэлементы, за исключением цинка и селена, относятся к группе переходных металлов. Переходные микроэлементы характеризуются способностью менять валентность, участвуя в образовании белковых соединений, активации ферментов, что делает их крайне активными с химической точки зрения. Смена валентности влечет за собой и риски образования свободных радикалов, свободно-радикального окисления белков, ДНК, липидов клеточных мембран. При этом обмен данных

микроэлементов тесно взаимосвязан [251]. Общеизвестным фактом является антагонизм цинка и меди при абсорбции в желудочно-кишечном тракте, при этом в организме оба элемента входят в состав Zn/Cu-супероксиддесмутаза участвующей в антиоксидантной защите и детоксикации ксенобиотиков.

Изменение концентрации микроэлементов (медь, цинк, селен и марганец) в плазме крови больных РЖ, в ходе проводимого нами исследования, также можно объяснить различной биохимической ролью того или иного микроэлемента в организме.

Таким образом, представленные нами результаты показывают, что одним из важных механизмов патогенеза РЖ является наличие дисбаланса микроэлементов в организме больных. Можно предположить, что на содержание микроэлементов в плазме крови больных РЖ оказывает влияние развивающийся злокачественный опухолевый процесс. Из-за интенсивного использования микроэлементов в метаболизме опухолевых клеток происходит перераспределение пула микроэлементов, отражающееся на их уровне в циркуляции.

Согласно результатам проведенной нами работы, скелетно-мышечный индекс до инициации противоопухолевой лекарственной терапии, а также после 8 курса стремительно снижался, при этом саркопения во всех исследуемых группах до инициации противоопухолевой лекарственной терапии была диагностирована более чем у 88,0% больных, а после четвертого и восьмого курса полихимиотерапии более 95,0%.

Саркопения характеризуется снижением количества мышечной массы и силы, являясь серьезной проблемой для онкологических пациентов, оказывая значительное влияние на течение заболевания, результаты лечения и общее качество жизни.

Распространенность потери веса и связанные с ним симптомы весьма неоднородны и нуждаются в оценке с использованием общепризнанных критериев, что позволит провести четкую классификацию и стандартизацию терапевтических опций. Существует большой диапазон вариабельности,

зависящий от возраста и социальных факторов, сопутствующих заболеваний и методов лечения. Локализация опухоли является одним из основных факторов, определяющих недостаточность питания, при этом наиболее распространенными является рак поджелудочной железы, пищевода и других органов желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, а также рак легких. Запущенная стадия также связана с более высоким риском развития недостаточности питания, что является выражением взаимосвязи между опухолевой нагрузкой, воспалительным статусом, снижением калорийности рациона и нарушением всасывания. Тип лечения влияет также на риск возникновения проблем с питанием, как при локальных подходах (оперативное лечение и лучевая терапия), так и при противоопухолевой лекарственной терапии [252].

В результате проведенного нами исследования, было доказано, что степень токсичности нарастает в процессе лекарственной терапии с увеличением частоты тяжелой токсичности с 40,1% до 78,7% от четвертого к девятому курсу лечения.

Полученные нами данные совпадают с исследованиями и других ученых ввиду того, что противоопухолевая лекарственная терапия, может быть связана с тяжелой токсичностью, которая приводит к удлинению интервала, снижению дозы или прекращению лечения, что называется дозолимитирующей токсичностью [253].

Повышенная токсичность у пациентов с низкой мышечной массой может быть объяснена изменениями в распределении, метаболизме и клиренсе системных противоопухолевых препаратов [253]. Противоопухолевая лекарственная терапия традиционно дозируется в соответствии с площадью поверхности тела, но ее применение подвергается критике при назначении препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как химиотерапия. Показано, что клиренс препарата у пациентов с аналогичной площадью поверхности тела различается от 4 до 10 раз, такой подход к дозированию является недопустимым [254, 255].

Масса тела состоит из двух основных компонентов (тощей и жировой массы), это два основных места распространения гидрофильных и липофильных лекарственных средств [256, 257]. Следовательно, вариабельность индивидуальной мышечной или жировой массы может привести к изменению объема распределения лекарственных средств и отрицательно сказаться на переносимости противоопухолевых препаратов [258].

Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, показывая, что переносимость ухудшается у лиц с саркопеническим ожирением, когда сочетание избыточной жировой массы и уменьшенной мышечной массы может существенно повлиять на переносимость гидрофильных препаратов, приводя к непропорционально малому объему распределения лекарственных средств в зависимости от их массы тела или площади поверхности тела [286, 289]. Таким образом, различия в мышечной и жировой массе могут привести к значительным колебаниям в количестве миллиграммов противоопухолевого препарата на килограмм мышечной массы, при этом более высокие дозы на килограмм мышечной массы, связаны с более частыми и тяжелыми токсическими побочными эффектами.

Фармакокинетические данные подтверждают эту гипотезу. У пациентов с низкой мышечной массой тела, более высокая концентрация противоопухолевых препаратов в плазме крови, в результате чего развивается большая степень токсичности. В дополнение к аргументу о том, что фармакокинетические параметры могут объяснить более высокий риск развития токсичности у пациентов с низкой мышечной массой, важно также отметить, что эти пациенты являются чрезмерно восприимчивы к нежелательным противоопухолевым осложнениям, которые усугубляют токсичность, связанную с химиотерапией. В перспективе, необходимы клинические испытания по изучению дозирования химиотерапевтических препаратов в соответствии с индивидуальным составом организма.

Сходные результаты исследования были получены и другими исследователями. Низкая мышечная масса связана с плохой переносимостью противоопухолевой лекарственной терапии, повышенным риском послеоперационных осложнений, а также снижением трудоспособности пациентов, худшим психологическим благополучием, общим качеством жизни и выживаемостью.

Нейросетевые модели в медицине применяются для различных задач, включая диагностику заболеваний, прогнозирование их течения и исходов, персонализацию лечения, а также анализ медицинских изображений.

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, выявили ряд ключевых аспектов, касающихся точности и эффективности прогностических моделей. При введении дополнительных параметров (СМИ, уровня микроэлементов (медь, цинк, селен и марганец до начала лечения) и ТТГ) в искусственную нейронную сеть, предиктивная значимость моделей прогнозирования гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и общего белка увеличивается более чем на 20,0%, при этом достигая диагностически значимой величины для моделей прогнозирования гематологической токсичности и уровня общего белка более 94,0%. Это подтверждает важность учета более широкого спектра биологических и клинических параметров для повышения точности прогнозирования. Несмотря на улучшение прогностической значимости моделей при добавлении дополнительных параметров, значимость для прогнозирования таких токсических осложнений, как степень тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома и дисрегуляции артериального давления, увеличилась лишь на 14,10%, но не достигла диагностически значимой величины. Это указывает на то, что текущие параметры и методы прогнозирования не полностью охватывают все аспекты этих осложнений, что требует дальнейших исследований и разработки более комплексных моделей.

Наибольшую прогностическую значимость в нашем исследовании для прогнозирования токсических осложнений имеют такие факторы, как пол, возраст, рост, масса тела, ИМТ, ППТ, функциональный статус по шкале Карновского, скелетно-мышечный индекс, тиреотропный гормон и уровень микроэлементов в крови. Эти параметры оказывают значительное влияние на точность прогнозирования, что подчеркивает их важность при разработке моделей прогнозирования. С другой стороны, факторы, такие как стадия заболевания, схема лечения, гистологический тип опухоли и наличие сахарного диабета 2 типа, оказались менее весомыми предикторами. Это может указывать на то, что эти параметры менее существенно влияют на риск развития токсических осложнений в контексте противоопухолевой лекарственной терапии или что их влияние уже учтено в других параметрах. Хотелось бы отметить, что сахарный диабет 2 типа в модель прогнозирования вносился с учетом наличия или отсутствия у больного, возможно, что при введении в модель уровня гликированного гемоглобина до начала противоопухолевой терапии, сахарный диабет 2 типа был более весомым предиктором.

Для дальнейшего повышения точности прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии, необходимо увеличение выборки пациентов для улучшения диагностической значимой величины моделей и выявления новых значимых предикторов, исследование других потенциальных биомаркеров и клинических параметров, которые могут улучшить прогнозирование, а также оптимизация и тестирование различных архитектур нейронных сетей и других методов машинного обучения для повышения чувствительности и специфичности прогностических моделей.

Использование многослойного перцептрона (полносвязной многослойной искусственной нейронной сети прямого распространения) в нашем исследовании обусловлено получением большей предиктивной и диагностической значимости изучаемых параметров, по сравнению с

методом линейной регрессии. Нейросетевые модели могут использоваться для прогнозирования вероятности развития осложнений у пациентов с различными заболеваниями, такими как рак, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и т.д., при этом могут анализировать данные пациентов для предсказания исходов лечения, что помогает врачам выбирать наиболее эффективные терапевтические стратегии.

Ключевым преимуществом полученных нами моделей были высокие значения лабораторно-инструментальных показателей. Тем не менее, для метода нейросетевого моделирования в целом, недостатком такого типа моделирования является отсутствие какой-либо доступной описанию и анализу информации о тех сложных связях между явлениями, на основании которых были построены нейросетевые модели. Данная особенность нейросетевого моделирования не позволяет напрямую получить новые фундаментальные и прикладные научные знания о патогенетических особенностях течения РЖ на фоне влияния демографических, клинических, генетических, медикаментозных и прочих факторов, которые в свою очередь также существуют в рамках сложных процессов взаимовлияния. Тем не менее, целью исследования было получение пригодной для практического использования модели прогнозирования развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ, и применение нейросетевого анализа в полной мере позволило данную цель реализовать.

Наше исследование показало, что использование дополнительных параметров значительно улучшает прогностическую значимость моделей для прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой терапии. В то же время, для некоторых вариантов неблагоприятных событий лекарственной терапии требуется дальнейшее исследование и совершенствование методов прогнозирования. Применение комплексного подхода и расширение набора анализируемых параметров могут привести к более точным и полезным инструментам для клинической практики.

В перспективе представляется целесообразным, проведение более масштабных исследований, направленных на поиск новых предиктивных маркеров развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями, для более персонализированной стратификации рисков развития неблагоприятных событий на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Одним из эссенциальных условий развития концепции оценки рисков тяжелой токсичности полихимиотерапии является внедрение обязательного учета и отчетности характера, степени тяжести и сроков ее развития на всех этапах оказания помощи населению. В современных условиях последнее является существенным препятствием для организации мер по изучению профилактики и преодолению токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с применением новейших данных науки.

Кроме того, необходимо продолжение исследований, направленных на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых математических моделей нейронных сетей. Использование многослойного перцептрона – полносвязной многослойной искусственной нейронной сети прямого распространения для комплексного анализа предиктивных маркеров позволит прогнозировать риски развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии и оценивать важность предикторов построенной модели. Выявление высокого риска развития токсических осложнений до начала противоопухолевой лекарственной терапии может служить основанием для принятия решения о тщательной оценке клинической картины заболевания, мониторинговании токсических осложнений в процессе проводимой терапии.

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 (18,4%), III (42,1%) и IV (38,1%) стадиями.

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

гипопротеинемией (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, обладающая 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:

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

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РЖ – рак желудка

СМИ – скелетно-мышечный индекс

ТТГ – тиреотропный гормон

ИМТ – индекс массы тела

ППТ – площадь поверхности тела

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

CTCAE – Common Toxicity Criteria for Adverse Events

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямов Р.И. Сопроводительная терапия в онкологии / Р.И. Абсалямов. – М.: Практическая медицина, 2024. – 96 с.
2. Онкология: национальное руководство / под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
3. Противоопухолевая лекарственная терапия: национальное руководство / по ред. В.А. Горбуновой, М.Б. Стениной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 708 с.
4. Xianglin L, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalization for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4636/642.
5. Sassi G, Striano B, Merlo UA. A reporting system for the assessment of chemotherapy toxicity. *J Oncol Pharm Pract.* 2005 Jun;11(2):63-7. doi: 10.1191/1078155205jp154oa. PMID: 16460607.
6. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей / под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. – М.: Литтерра, 2017. – 880 с. (Серия «Рациональная фармакотерапия»)
7. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепихина, В. И. Петрова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 976 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-2810-8.
8. Ларионова В., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2008. № 5. С. 1–7.
9. Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М. и др. Оксид азота и супероксиддисмутаза при интенсивной химиотерапии онкологических больных // Вестник интенсивной терапии 2007. № 2. С. 14–18.

10. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1):50-67. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002. PMID: 16473644.
11. Loria Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Boige V, Deutsch E, Massard C, Armand JP, Soria JC. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 May;5(5):268-78. doi: 10.1038/ncponc1087. Epub 2008 Mar 18. Erratum in: *Nat Clin Pract Oncol.* 2009 Mar;6(3):180. Penault-Lorca, Frédérique [corrected to Penault-Llorca, Frédérique]. PMID: 18349858.
12. Gorodzanskaya EG, Larionova VB, Zubrikhina GN, Kormosh NG, Davydova TV, Laktionov KP. Role of glutathione-dependent peroxidase in regulation of lipoperoxide utilization in malignant tumors. *Biochemistry (Mosc).* 2001 Feb;66(2):221-4. doi: 10.1023/a:1002803901075. PMID: 11255131.
13. Wang L, Groves MJ, Hepburn MD, Bowen DT. Glutathione S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for T1 and A1 isoenzymes in erythroid and for M1 in lymphoid lineages. *Haematologica.* 2000 Jun;85(6):573-9. PMID: 10870112.
14. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – Москва: Реафарм, 2004. – 144 с. – ISBN 5-85126-017-3. – EDN QLGEON.
15. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации / С.А. Костюк. – Медицинские новости. – 2020. - № 11. – С.12-16.
16. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S. PMID: 9164280.
17. Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И., Кривошапова К.Е. Лучевые методы диагностики саркопении. *Исследования и практика в медицине* 2019; 6(4): 127–37. [Masenko V.L., Kokov A.N., Grigoreva I.I., Krivoshapova K.E. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. Re-

search and Practical Medicine Journal. 2019; 6(4): 127–37. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13.

18. Ufuk F, Herek D, Yüksel D. Diagnosis of Sarcopenia in Head and Neck Computed Tomography: Cervical Muscle Mass as a Strong Indicator of Sarcopenia. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019 Aug;12(3):317-324. doi: 10.21053/ceo.2018.01613. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30947498; PMCID: PMC6635710.

19. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Масенко Л.В., Коков А.Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4(4): 105–16. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.

20. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3264-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067. PMID: 17545532.

21. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2018 Aug;37(4):1101-1113. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.010. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28734552.

22. Prado CM, Lima IS, Baracos VE, Bies RR, McCargar LJ, Reiman T, Mackey JR, Kuzma M, Damaraju VL, Sawyer MB (2011) An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 67(1):93–101. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1288-y>

23. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, Choi SK, Muss HB (2017) Body composition as a predictor of toxicity in patients receiving anthracycline and taxanebased chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 23(14):3537–3543. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2266>

24. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, Benbow JM, Muss HB (2017) Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 23(3):658–665. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0940>
25. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanan A, Latko E, Taieb J (2014) Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer* 66(4):583–589. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.894103>
26. Cespedes Feliciano EM, Lee VS, Prado CM, Meyerhardt JA, Alexeeff S, Kroenke CH, Xiao J, Castillo AL, Caan BJ (2017) Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: the C-SCANS study. *Cancer* 123(24):4868–4877. <https://doi.org/10.1002/cncr.30950>
27. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2920-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2242. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19351764.
28. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1594-1598. doi: 10.1093/annonc/mdp605. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089558.
29. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract*. 2016 Feb;31(1):40-8. doi: 10.1177/0884533615622537. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26703961.
30. Keskin K, Çiftçi S, Öncü J, Melike Doğan G, Çetinkal G, Sezai Yıldız S, Sığırcı S, Orta Kılıçkesmez K. Orthostatic hypotension and age-related

sarcopenia. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2021 Mar 4;67(1):25-31. doi: 10.5606/tftrd.2021.5461. PMID: 33948540; PMCID: PMC8088799.

31. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 11;72(11):1294-1309. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.079. PMID: 30190008.

32. Yamaguchi R, Katayama O, Lee S, Makino K, Harada K, Morikawa M, Tomida K, Nishijima C, Fujii K, Misu Y, Shimada H. Association of sarcopenia and systolic blood pressure with mortality: A 5-year longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023 Jul;110:104988. doi: 10.1016/j.archger.2023.104988. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36921505.

33. Dermitzakis EV, Kimiskidis VK, Eleftheraki A, Lazaridis G, Konstantis A, Basdanis G, Tsiptsios I, Georgiadis G, Fountzilas G. The impact of oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer on the autonomous nervous system. *Eur J Neurol.* 2014 Dec;21(12):1471-7. doi: 10.1111/ene.12514. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25041285.

34. Chen JA, Splenser A, Guillory B, Luo J, Mendiratta M, Belinova B, Halder T, Zhang G, Li YP, Garcia JM. Ghrelin prevents tumour- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 Jun;6(2):132-43. doi: 10.1002/jcsm.12023. Epub 2015 Apr 22. PMID: 26136189; PMCID: PMC4458079.

35. Barreto R, Mandili G, Witzmann FA, Novelli F, Zimmers TA, Bonetto A. Cancer and Chemotherapy Contribute to Muscle Loss by Activating Common Signaling Pathways. *Front Physiol.* 2016 Oct 19;7:472. doi: 10.3389/fphys.2016.00472. PMID: 27807421; PMCID: PMC5070123.

36. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J, Price SR, Mitch WE, Goldberg AL. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J.* 2004 Jan;18(1):39-51. doi: 10.1096/fj.03-0610com. PMID: 14718385.

37. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
38. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с.
39. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0:1–31
40. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (eds.): Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. – 236 с.
41. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Mar 27;19(3):591-603. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.591. PMID: 29579788; PMCID: PMC5980829.
42. Bouras E, Tsilidis KK, Triggis M, Siargkas A, Chourdakis M, Haidich AB. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. *Nutrients.* 2022 Apr 23;14(9):1764. doi: 10.3390/nu14091764. PMID: 35565732; PMCID: PMC9105055.
43. Tseng CH, Tseng FH. Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1701-11. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1701. PMID: 24587649; PMCID: PMC3930970.
44. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000- 14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10125. – P. 1023-1075.

45. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В., Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2019. – 236 с.

46. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019-2024 годы : распоряжение Правительства Санкт-Петербурга № 21-рп от 28.06.2019 // Правительство Санкт-Петербурга. – Доступ из справочноправовой системы КонсультантПлюс

47. Одинцова, И.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенок // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 95-101.

48. Marimuthu SP, Vijayaragavan P, Moysich KB, Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: Is there an association? J Carcinog 2011; 10: 30 [PMID: 22190872 DOI: 10.4103/1477-3163.90481]

49. Tian T, Zhang LQ, Ma XH, Zhou JN, Shen J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of gastric cancer: a metaanalysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120: 217-223 [PMID: 22187293 DOI: 10.1055/s-0031-1297969]

50. Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Preexisting diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 936-945 [PMID: 23429469]

51. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009; 45: 2867-2873 [PMID: 19427197 DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.019]

52. Tseng CH. Body composition as a risk factor for coronary artery disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. Circ J 2003; 67: 479-484 [PMID: 12808262 DOI: 10.1253/circj.67.479]

53. Tseng CH. Body mass index and blood pressure in adult type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J* 2007; 71: 1749-1754 [PMID: 17965496 DOI: 10.1253/circj.71.1749]
54. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Shau WY, Tai TY. Hypertension is the most important component of metabolic syndrome in the association with ischemic heart disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Circ J* 2008; 72: 1419-1424 [PMID: 18724015 DOI: 10.1253/circj.CJ-08-0009]
55. Tseng CH. Obesity paradox: differential effects on cancer and noncancer mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 226: 186-192 [PMID: 23040832 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.004].
56. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915-928 [PMID: 19029956 DOI: 10.1038/nrc2536].
57. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 159-169 [PMID: 22337149 DOI: 10.1038/nrc3215].
58. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109S-3120S [PMID: 11694656].
59. Yi HK, Hwang PH, Yang DH, Kang CW, Lee DY. Expression of the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGFbinding proteins (IGFBPs) in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2257-2263 [PMID: 11677116 DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00269-6]
60. Lee DY, Yi HK, Hwang PH, Oh Y. Enhanced expression of insulin-like growth factor binding protein-3 sensitizes the growth inhibitory effect of anticancer drugs in gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 480-486 [PMID: 12051736 DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00491-6]
61. Adachi Y, Li R, Yamamoto H, Min Y, Piao W, Wang Y, Imsumran A, Li H, Arimura Y, Lee CT, Imai K, Carbone DP, Shinomura Y. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via

blocking production of matrilysin. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1305-1313 [PMID: 19493905 DOI: 10.1093/carcin/bgp134]

62. Pavelić K, Kolak T, Kapitanović S, Radosević S, Spaventi S, Kruslin B, Pavelić J. Gastric cancer: the role of insulin-like growth factor 2 (IGF 2) and its receptors (IGF 1R and M6-P/ IGF 2R). *J Pathol* 2003; 201: 430-438 [PMID: 14595755 DOI: 10.1002/path.1465]

63. Thompson MA, Cox AJ, Whitehead RH, Jonas HA. Autocrine regulation of human tumor cell proliferation by insulin-like growth factor II: an in-vitro model. *Endocrinology* 1990; 126: 3033-3042 [PMID: 1693565 DOI: 10.1210/endo-126-6-3033]

64. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives / L. Marano, A. D'Ignazio, F. Cammillini [et al.] // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 22.

65. Impact of postoperative TNM stages after neoadjuvant therapy on prognosis of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction tumours / M. Thomaschewski, R. Hummel, E. Petrova [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 13. – P. 1429-1439.

66. Рак желудка: руководство для врачей / авт.-сост. Ш.Х. Ганцев, Т.В. Бочкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 240 с.

67. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:337–50

68. Takiguchi S, Takata A, Murakami K, et al. Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2014;17:200–05.

69. Tamandl D, Paireder M, Asari R, Baltzer PA, Schoppmann SF, Bassalamah A. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol.* 2016;26:1359–67.

70. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3164.
71. Huang DD, Chen XX, Chen XY, et al. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2347–56.
72. Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, et al. Prognostic significance of sarcopenia in patients with esophagogastric junction cancer or upper gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1804–10.
73. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, Fujiwara T. Sarcopenia and Comorbidity in Gastric Cancer Surgery as a Useful Combined Factor to Predict Eventual Death from Other Causes. *Ann Surg Oncol*. 2018 May;25(5):1160-1166. doi: 10.1245/s10434-018-6354-4. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29404820; PMCID: PMC5891547.
74. Aoyama T, Yoshikawa T, Shirai J, et al. Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2000–06.
75. Aoyama T, Kawabe T, Fujikawa H, et al. Loss of lean body mass as an independent risk factor for continuation of s-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2560–66.
76. Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer* 2005; 103:377–382.
77. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Reduced muscle strength and functional performance in men with prostate cancer undergoing androgen suppression: a comprehensive cross-sectional investigation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12:198–203.

78. Hayes S, Battistutta D, Newman B. Objective and subjective upper body function six months following diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94:1–10.
79. Knobel H, Havard Loge J, Lund MB, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19:3226–3233.
80. Luctkar-Flude M, Groll D, Woodend K, Tranmer J. Fatigue and physical activity in older patients with cancer: a six-month follow-up study. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36:194–202.
81. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 2007; 16:947–960.
82. Goedendorp MM, Andrykowski MA, Donovan KA, et al. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls. *Cancer* 2012; 118:3833–3841.
83. Barreto R, Waning DL, Gao H, et al. Chemotherapy-related cachexia is associated with mitochondrial depletion and the activation of ERK1/2 and p38 MAPKs. *Oncotarget* 2016; 7:43442–43460.
84. Rosenthal MA, Oratz R. Phase II clinical trial of recombinant alpha 2b interferon and 13 cis retinoic acid in patients with metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:352–354.
85. Visovsky C, Schneider SM. Cancer-related fatigue. *Online J Issues Nurs* 2003; 8:8.
86. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.
87. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1677–1684.

88. Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol* 1998; 16:2297–2298.
89. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* 2013; 32:65–72.
90. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* 2012; 107:1100–1106.
91. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9:629–635.
92. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3264–3268.
93. Sultani M, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ. Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Chemother Res Pract* 2012; 2012:490804.
94. Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, et al. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- κ B and cancer cachexia. *Basic Appl Myol* 2008; 18:139–148.
95. Gilliam LA, St Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15:2543–2563.
96. Chen JA, Splenser A, Guillory B, et al. Ghrelin prevents tumour- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6:132–143.

97. Penna F, Costamagna D, Fanzani A, et al. Muscle wasting and impaired myogenesis in tumor bearing mice are prevented by ERK inhibition. *PloS One* 2010; 5:e13604.
98. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2011;29:106-117.
99. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer.* 2007;109: 2410-2419.
100. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, Houterman S, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JW. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2005;92:615-623.
101. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:850-857.
102. Kutner JS, Vu KO, Prindiville SA, Byers TE. Patient age and cancer treatment decisions. Patient and physician views. *Cancer Pract.* 2000;8:114-119.
103. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1580-1584.
104. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jul;66(4):337-50. doi: 10.3322/caac.21342. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26891458.
105. Hartmann K. Thyroid Disorders in the Oncology Patient // *J. Adv. Pract. Oncol.* — 2015 (Mar-Apr.). — Vol. 6, №2. — P. 99-106.
106. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1572-87. doi: 10.1093/jnci/djr373. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22010182; PMCID: PMC3206040

107. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol.* 1981;9(5):439–448.

108. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(3):543–547.

109. Massart C, Le Tellier C, Lucas C, et al. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. *J Mol Endocrinol.* 1992; 8(3):243–248.

110. Beex L, Ross A, Smals A, Kloppenborg P. 5-fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep.* 1977 Oct;61(7):1291-5. PMID: 589596.

111. Селиванова, А. В. Интерпретация лабораторных исследований при патологии щитовидной железы / А. В. Селиванова, В. В. Долгов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 112 с. - ISBN 978-5-9704-7686-4, DOI: 10.33029/9704-7686-4-ILT-2023-1-112. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970476864.html> (дата обращения: 19.05.2024). - Режим доступа: по подписке. - Текст: электронный

112. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1965. – Vol. 64. – P. 31-49.

113. Cristescu, R. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes / R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn et al. // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21(5). – P. 449-456.

114. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1994 Apr 1;54(7 Suppl):1941s-1943s. PMID: 8137316.

115. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202-9.

doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.

116. De Re V. Molecular Features Distinguish Gastric Cancer Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 11;19(10):3121. doi: 10.3390/ijms19103121. PMID: 30314372; PMCID: PMC6213039.

117. Клинические рекомендации по лечению рака желудка, редакция от 2020 года, режим доступа https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1.

118. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (accessed on July 7, 2019).

119. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.

120. Ychou M., Pignon J.P., Lasser P. et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18S):Abstr. 4026.

121. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

122. Wang X, Zhao L, Liu H, et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. - 2016 Jun 14;114(12):1326-33. doi: 10.1038/bjc.2016.126.

123. Yu Y, Fang Y, Shen Z, et al. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in

Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. //Oncologist. 2019 Oct ;24(10):1311-e989. doi: 10.1634/theoncologist.2019-041.

124. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S 1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–20.

125. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389–96.

126. Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430–6.

127. Stiekema J., Trip A.K., Jansen E.P. et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1107–14.

128. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–203. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.

129. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J. et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–16. doi: 10.1097/SLA.0000000000002803.

130. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. E tal. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl. 5):v38–v49.

131. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2903–9.

132. Dank M., Zaluski J., Barone C. et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(16s):308s(Abstr. 4003).

133. Guimbaud R., Louvet C., Ries P. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3520–6. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.

134. Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther.* 2018 Nov 23;11:8301-8307. doi: 10.2147/OTT.S184665.

135. Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007.1;25(22):3205–9.

136. Kang Y.-K., Kang W.-K., Shin D.-B., et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology* 2009. 20: 666–673. doi:10.1093/annonc/mdn717

137. Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26(1):149–56.

138. Shah M.A., Janjigian Y.Y., Stoller R. et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3874–9.

139. Lee J., Kang W.K., Kwon J.M. et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5 fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007;18(1):88–92.

140. Comella P., Lorusso V., Maiorino L. et al. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil/ folinic acid in advanced gastric cancer: a multicenter phase II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *CancerChemotherPharmacol* 2009;64(5):893–9.

141. Obarevich E., Besova N., Trusilova E., Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5 fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced Her2-negative gastricorgastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). *ESMO-18/ Ann Clin Oncol* 2018;29(Supp.8), p-viii227, abstr. 675P.

142. Park H., Wang-Gillam A., Suresh R. et al. Phase II trial of first-line FOLFIRINOX for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:4_suppl:89–9.

143. Трусилова Е.В. Рак желудка. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. Москва, 2015- стр. 191-208

144. Ochenduszko S. et al. Comparison of efficacy and safety of first-line palliative chemotherapy with EOX and mDCF regimens in patients with locally advanced inoperable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized phase 3 trial // *Medical Oncology*. – 2015. – Т. 32. – №. 10. – С. 242.

145. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D. et al. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology* 2010;79:150–8.

146. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687–97.

147. Satoh T. et al. Pharmacokinetic analysis of capecitabine and cisplatin in combination with trastuzumab in Japanese patients with advanced HER2-positive gastric cancer // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2012. – Т. 69. – №. 4. – С. 949-955.

148. Rivera F., Romero C., Jimenez Fonseca P. et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2019; 83:1175–1181. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03820-7>

149. Soularue É., Cohen R., Tournigand C., et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. *Bull Cancer* 2015; 102: pp 324–331

150. Zaan A, Palle J, Soularue E et al. Trastuzumab in Combination with FOLFIRI in Patients with Advanced HER2-Positive Gastro-Esophageal Adenocarcinoma: A Retrospective Multicenter AGEO Study. *Targ Oncol* 2018, V13, Issue 1, pp 107-112. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0531-4>

151. Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D. et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306–14. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002.

152. Ford H., Marshall A., Wadsley J. et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2014;15:78–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.

153. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H. et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513–8.

154. Roy A. C., Park S. R., Cunningham D.*, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction

adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1567–1573, doi:10.1093/annonc/mdt002

155. Hironaka S., Ueda S., Yasui H. et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438–44.

156. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Oct;15(11):1224–35.

157. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*.2014;383(9911):31–9.

158. Sakai D., Boku N., Kodera Y., et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial).. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr TPS4138)

159. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л. и др. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и аналогами пиримидина во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Мед.совет* 2019;10:100–9.

160. Klempner S.J., Maron S.B., Chase K. et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist* 2019;24:475–82.

161. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced

Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.

162. Kang Y.K., Boku N., Satoh T. et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461–71.

163. Janjigian Y. Y., Bendell J., Calvo E., et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1; 36(28): 2836–2844.

164. Инструкция по применению лекарственного препарата Опдиво (Opdivo). Утверждена Минздравом России: ЛП -004026 от 19.09.2019. [http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448198/%D0%9B%D0%9F004026\[2019\]_0.pdf](http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448198/%D0%9B%D0%9F004026[2019]_0.pdf)

165. Фармакогенетика противоопухолевых препаратов: фундаментальные и клинические аспекты: монография / Т.А. Богуш, А.А. Башарина, Е.А. Богуш и др.; под ред. И.С. Стилиди. – Москва: Издательство Московского университета, 2022. – 130 с.

166. Метаболомические исследования в медицине / Р. Р. Фурина, Н. Н. Митракова, В. Л. Рыжков, И. К. Сафиуллин // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 1-6. – EDN RVBLOZ.].

167. Джайн, К. К. Основы персонализированной медицины: медицина XXI века : омикс-технологии, новые знания, компетенции и инновации / Джайн К. К. , Шарипов К. О. - Москва : Литтерра, 2020. - 576 с. - ISBN 978-5-4235-0343-7.

168. Терпинская Т.И. Механизмы лекарственной резистентности опухолей: краткий обзор современных данных / И.И. Терпинская. – *Новости медико-биологических наук*. – 2022. – Т.22. – №2. – С. 160-174.

169. Kaur G, Gupta SK, Singh P, Ali V, Kumar V, Verma M. Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020 Oct;22(10):1667-1680. doi: 10.1007/s12094-020-02325-7. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170639.
170. M. Sohrabi, A. Gholami, M.H. Azar, M. Yaghoobi, M.M. Shahi, S. Shirmardi, et al., Trace element and heavy metal levels in colorectal cancer: comparison between cancerous and non-cancerous tissues, *Biol. Trace Elem. Res.* 183 (2018) 1–8, <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1099-7>.
171. Q. Pasha, S.A. Malik, M.H. Shah, Statistical analysis of trace metals in the plasma of cancer patients versus controls, *J. Hazard. Mater.* 153 (2008) 1215–2121, <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2007.09.115>.
172. M. Nordberg, G.F. Nordberg, Trace element research-historical and future aspects, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 38 (2016) 46–52, <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2016.04.006>.
173. T. Rainis, I. Maor, A. Lanir, S. Shnizer, A. Lavy, Enhanced oxidative stress and leukocyte activation in neoplastic tissues of the colon, *Dig. Dis. Sci.* 52 (2007) 526–530, <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9177-2>.
174. Janbabai G, Alipour A, Ehteshami S, Borhani SS, Farazmandfar T. Investigation of Trace Elements in the Hair and Nail of Patients with Stomach Cancer. *Indian J Clin Biochem.* 2018 Oct;33(4):450-455. doi: 10.1007/s12291-017-0693-y. Epub 2017 Sep 11. PMID: 30319192; PMCID: PMC6170229.
175. Kohzadi S, Sheikhesmaili F, Rahehagh R, Parhizkar B, Ghaderi E, Loqmani H, Shahmoradi B, Mohammadi E, Maleki A. Evaluation of trace element concentration in cancerous and non-cancerous tissues of human stomach. *Chemosphere.* 2017 Oct;184:747-752. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.06.071. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28641226.
176. Türkdoğan MK, Karapinar HS, Kilicel F. Serum trace element levels of gastrointestinal cancer patients in an endemic upper gastrointestinal cancer region. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Jul;72:126978. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.126978. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35366527.

177. Уролбой А.Х. Искусственный интеллект в медицине / А.Х. Уролбой и др., "Science and Education" Scientific Journal. – 2018. – №4. – С. 772-782.
178. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и Здравоохранение. 2017;4:5–26.
179. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети. Экология человека. 2021;4:55–64. doi:10.33396/1728–0869–2021–4–55–64.
180. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in reducing gastric cancer mortality / J.K. Jun, K.S. Choi, H.Y. Lee [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – P. 1319-1328.e7.
181. Hamashima, C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening / C. Hamashima // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48. – P. 673-683.
182. Korean Gastric Cancer Association – Led Nationwide Survey on Surgically Treated Gastric Cancers in 2019 / Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association // *J. Gastric Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 221-235. – doi: 10.5230/jgc.2021.21.e27.
183. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-5 изд., расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2018 – 688 с.
184. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей / под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. – М.: Литтерра, 2017. – 880 с. (Серия «Рациональная фармакотерапия»)
185. Парентеральное и энтеральное питание: Национальное руководство / Под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 800 с. 5. [Parenteral and enteral nutrition:

National Guidelines / Edited by M.S. Khubutia, T.S. Popova, A.I. Saltanov. — Moscow: GEOTAR-Media, 2014. — 800 p. (in Russian)].

186. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1;13(11):3264-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067. PMID: 17545532.

187. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка / В. Ю. Скоропад, С. Г. Афанасьев, С. В. Гамаюнов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5-14. – DOI 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14. – EDN ANBUQU.

188. Саркопения при раке толстой кишки: клинко-рентгенологические корреляции / В. К. Лядов, Д. С. Федоринов, М. А. Лядова [и др.] // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 278-282. – DOI 10.26442/18151434.2023.3.202447. – EDN OFKJWL.

189. Кукош, М. Ю. Саркопения в практике онколога / М. Ю. Кукош, М. Д. Тер-Ованесов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 15(352). – С. 37-43. – EDN YPNMUH.

190. Janowska M, Potocka N, Paszek S, Skrzypa M, Wróbel A, Kluz M, Baszuk P, Marciniak W, Gronwald J, Lubiński J, Zawlik I, Kluz T. An Assessment of Serum Selenium Concentration in Women with Endometrial Cancer. *Nutrients.* 2022 Feb 24;14(5):958. doi: 10.3390/nu14050958. PMID: 35267933; PMCID: PMC8912795.

191. Song M, Kumaran MN, Gounder M, Gibbon DG, Nieves-Neira W, Vaidya A, Hellmann M, Kane MP, Buckley B, Shih W, Caffrey PB, Frenkel GD, Rodriguez-Rodriguez L. Phase I trial of selenium plus chemotherapy in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2018 Sep;150(3):478-486. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.001. Epub 2018 Jul 29. PMID: 30068487; PMCID: PMC6154492.

192. Tanini D, Carradori S, Capperucci A, Lupori L, Zara S, Ferraroni M, Ghelardini C, Mannelli L, Micheli L, Lucarini E, Carta F, Angeli A, Supuran CT. Chalcogenides-incorporating carbonic anhydrase inhibitors concomitantly reverted oxaliplatin-induced neuropathy and enhanced antiproliferative action. *Eur J Med Chem.* 2021 Dec 5;225:113793. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113793. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34507012.
193. To PK, Do MH, Cho JH, Jung C. Growth Modulatory Role of Zinc in Prostate Cancer and Application to Cancer Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 23;21(8):2991. doi: 10.3390/ijms21082991. PMID: 32340289; PMCID: PMC7216164.
194. Lin S, Yang H. Ovarian cancer risk according to circulating zinc and copper concentrations: A meta-analysis and Mendelian randomization study. *Clin Nutr.* 2021 Apr;40(4):2464-2468. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.011. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33129595.
195. Hartmann K. Thyroid Disorders in the Oncology Patient // *J. Adv. Pract. Oncol.* — 2015 (Mar-Apr.). — Vol. 6, №2. — P. 99-106.
196. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1572-87. doi: 10.1093/jnci/djr373. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22010182; PMCID: PMC3206040
197. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение.* 2017;4:5–26.
198. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети. *Экология человека.* 2021;4:55–64. doi:10.33396/1728-0869-2021-4-55-64.
199. Banerjee I., Ling Y., Chen M. C., Hasan S. A., Langlotz C. P., Moradzadeh N. et al. Comparative effectiveness of convolutional neural network (CNN) and recurrent neural network (RNN) architectures for radiology text report

classification. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2019, (97), pp. 79-88. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.11.004.

200. Rajeev R., Samath J. A., Karthikeyan N. K. An Intelligent Recurrent Neural Network with Long Short-Term Memory (LSTM) BASED Batch Normalization for Medical Image Denoising. *Journal of Medical Systems*. 2019, 43 (8), pp. 234. DOI: 10.1007/s10916-019-1371-9.

201. Cao C., Wang W., Jiang P. Clustering of self-organizing map identifies five distinct medulloblastoma subgroups. *Cancer biomarker*. 2016, 16 (3), pp. 327-332. DOI: 10.3233/CBM-160570.

202. Kvist T., Voutilainen A., Eneh V., Mäntynen R., Vehviläinen-Julkunen K. The self-organizing map clustered registered nurses' evaluations of their nurse leaders. *Journal of Nursing Management*. 2019, 27 (5), pp. 981-991. DOI: 10.1111/jonm.12758

203. Van Gassen S., Callebaut B., Van Helden M. J., Lambrecht B. N., Demeester P., Dhaene T., Saeys Y. FlowSOM: Using self-organizing maps for visualization and interpretation of cytometry data. *Cytometry A*. 2015, 87 (7), pp. 636-45. DOI: 10.1002/cyto.a.22625.

204. Yasaka K., Akai H., Kunimatsu A., Kiryu S., Abe O. Deep learning with convolutional neural network in radiology. *Japanese Journal of Radiology*. 2018, 36 (4), pp. 257-272. DOI: 10.1007/s11604-018-0726-3.

205. Sarıgül M., Ozyildirim B. M., Avcı M. Differential convolutional neural network. *Neural Networks*. 2019, (116), pp. 279-287. DOI: 10.1016/j.neunet.2019.04.025.

206. Lee J. G., Jun S., Cho Y. W., Lee H., Kim G. B., Seo J. B., Kim N. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean Journal of Radiology*. 2017, 18 (4), pp. 570-584. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.570.

207. Lorencin I., Anđelić N., Španjol J., Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020, (2), e101746. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101746.

208. Savalia S., Emamian V. Cardiac Arrhythmia Classification by Multi-Layer Perceptron and Convolution Neural Networks. *Bioengineering (Basel)*. 2018, 5 (2), pp. 35. DOI: 10.3390/bioengineering5020035.

209. Качан Т. В., Курочкин А. В., Головатая Е. А., Марченко Л. Н., Федулов А. С., Далидович А. А., Скрыпник О. В., Муштина Т. А. Роль искусственных нейронных сетей в выявлении ранней гибели ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с дегенеративными оптиконеуропатиями // *Офтальмология. Восточная Европа*. 2019. Т. 9, № 4. С. 446–456.

210. Калиниченко, А. Н. Алгоритм оценки артериального давления по сигналу фотоплетизмограммы на основе одномерной сверточной искусственной нейронной сети / А. Н. Калиниченко // *Биотехносфера*. – 2022. – № 1(67). – С. 21-27. – DOI 10.25960/bts.2022.1.21. – EDN BNNUVK.

211. Калиниченко, А. Н. Алгоритм анализа фибрилляции предсердий по экг на основе искусственной нейронной сети / А. Н. Калиниченко, С. В. Моторина, А. К. Лагирвандзе // *Биотехносфера*. – 2019. – № 6(64). – С. 47-51. – DOI 10.25960/bts.2019.6.47. – EDN QWAXNW.

212. Евдокимова О.В., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Курепина И.С. Прогнозирование исходов острого периода нетравматических внутримозговых кровоизлияний методами кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №1. С. 9–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-9-13.

213. Алексеева О. В., Россиев Д. А., Ильенкова Н. А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей // *Сибирское медицинское обозрение*. 2010. Т. 66, № 6. С. 75–79.

214. Сафарова, С. С. Искусственные нейронные сети в прогнозировании нарушений метаболизма костной ткани при сахарном диабете / С. С. Сафарова // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 81-87. – DOI 10.20538/1682-0363-2023-1-81-87. – EDN SIIKED.

215. Ершов А. В., Капсаргин Ф. П., Бережной А. Г., Мылтыгашев М. П. Экспертные системы в оценке данных урофлоуграм // Вестник урологии. 2018. Т. 6, № 3. С. 12–16.

216. Сазонова, Н. Г. Прогнозирование различных форм эндометриоза с применением искусственных нейронных сетей / Н. Г. Сазонова, Т. А. Макаренко, А. Н. Наркевич // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 143-149. – DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-4-143-149. – EDN NCCCAI.

217. Глазунов, В. А. Локализация опухоли при раке молочной железы по данным микроволновой термометрии с использованием искусственных нейронных сетей / В. А. Глазунов // Инженерный вестник Дона. – 2021. – № 11(83). – С. 288-296. – EDN BBLKNP.

218. Кружалов, А. С. Применение искусственных нейронных сетей для классификации раковых опухолей на основании данных экспрессии генов / А. С. Кружалов // Modern Science. – 2019. – № 4-1. – С. 374-379. – EDN PELQQZ.

219. Выучейская М. В., Крайнова И. Н., Грибанов А. В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 284–294.

220. Лазаренко В. А., Зарубина Т. В., Антонов А. Е., Суд С. Опыт нейросетевого прогнозирования потребности в оперативном лечении у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 4. С. 569–574.

221. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhř C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J,

Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.

222. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.

223. Ychou M., Pignon J.P., Lasser P. et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18S):Abstr. 4026.

224. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

225. Wang X, Zhao L, Liu H, et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. - 2016 Jun 14;114(12):1326-33. doi: 10.1038/bjc.2016.126.

226. Yu Y, Fang Y, Shen Z, et al. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEOCLASSIC Study. *Oncologist*. 2019 Oct ;24(10):1311-e989. doi: 10.1634/theoncologist.2019-041.

227. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–20.

228. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389–96.

229. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–203. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.

230. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (accessed on July 7, 2024).

231. Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Onco Targets Ther.* 2018 Nov 23;11:8301-8307. doi: 10.2147/OTT.S184665.

232. Kang Y.-K., Kang W.-K., Shin D.-B., et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology* 2009. 20: 666–673. doi:10.1093/annonc/mdn717

233. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008 Oct;33(5):997-1006. doi: 10.1139/H08-075. PMID: 18923576.

234. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung

Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Dec;10(12):1795-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000690. PMID: 26484630.

235. Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Oct;45(10):2302-8. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.016. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23819995.

236. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985).* 2004 Dec;97(6):2333-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00744.2004. Epub 2004 Aug 13. PMID: 15310748.

237. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(8):709–17.

238. Loizides S, Papamichael D. Considerations and Challenges in the management of the older patients with gastric Cancer. *Cancers (Basel)* 2022, 14(6).

239. Morishima T, Matsumoto Y, Koeda N, Shimada H, Maruhama T, Matsuki D, Nakata K, Ito Y, Tabuchi T, Miyashiro I. Impact of comorbidities on survival in gastric, colorectal, and Lung Cancer Patients. *J Epidemiol.* 2019;29(3):110–5.

240. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):48.

241. Portale G, Valdegamberi A, Cavallin F, Frigo F, Fiscon V. Effect of age and comorbidities on short- and long-term results in patients undergoing laparoscopic curative resection for rectal Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29(3):353–9.

242. Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C, Batten L, Holdaway M, Cunningham C. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1325–32.

243. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al.: Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020, 21:e386-97. 10.1016/S1470-2045(20)30219-9 10. Carneiro F: Familial and hereditary gastric cancer, an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022, 58- 59:101800. 10.1016/j.bpg.2022.101800.

244. Tanoue K, Fukunaga S, Nagami Y, Sakai T, Maruyama H, Ominami M, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Taira K, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with severe comorbidities: a comparative propensity score analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):558–66.

245. Chang JW, Jung DH, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Long-term outcomes and prognostic factors of endoscopic submucosal dissection for early gastric Cancer in patients aged ≥ 75 years. *Cancers (Basel)* 2020, 12(11).

246. Kim GH, Choi KD, Ko Y, Park T, Kim KW, Park SY, Na HK, Ahn JY, Lee JH, Jung KW et al. Impact of Comorbidities, Sarcopenia, and Nutritional Status on the Long-Term Outcomes after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in Elderly Patients Aged ≥ 80 Years. *Cancers (Basel)* 2021, 13(14).

247. Морфологические аспекты эндоскопической диагностики рака желудка / М. Н. Медведев [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 123-127.

248. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC, Dias-Neto E, Camargo MC, Szklo M. The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jul 13;20(1):223. doi: 10.1186/s12876-020-01354-4. PMID: 32660428; PMCID: PMC7358925.

249. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18;19(12):4109. doi: 10.3390/ijms19124109. PMID: 30567376; PMCID: PMC6321162.

250. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the

United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Jul;128(7):765-70. doi: 10.5858/2004-128-765-DTITIA. PMID: 15214826.

251. 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. – DOI 10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169.

252. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jun 9;13(6):1980. doi: 10.3390/nu13061980. PMID: 34207529; PMCID: PMC8226689

253. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15:2920–6.

254. Takimoto CH. Maximum tolerated dose: Clinical endpoint for a bygone era? *Target Oncol* 2009;4:143–7.

255. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1883–8.

256. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007;13:3264–8.

257. Prado CM, Baracos VE, Xiao J, et al. The association between body composition and toxicities from the combination of Doxil and trabectedin in patients with advanced relapsed ovarian cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39:693–8.

258. Daly LE, Prado CM, Ryan AM. A window beneath the skin: How computed tomography assessment of body composition can assist in the

identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proc Nutr Soc* 2018;77:135–51.