

ВАЛИДАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОПРОСНИКА ПРЕКАХЕКСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕГРАЛЬНОГО БИОМАРКЕРНОГО ИНДЕКСА У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ



Мамедов Умид Суннатович¹, Гайсина Елена Александровна², Рахимов Нодир Махамматкулович^{3,4}

1 - Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара;

2 - Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области "Межрегиональный клинико-медицинский центр Российской Федерации" «Медицинский город», Российской Федерации, г. Тюмень;

3 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

4 - Самаркандский областной межрегиональный хоспис, Республика Узбекистан, г. Самарканд

РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМИ САРАТОНИ БИЛАН ОГРИГАН АЁЛЛАРДА ПРЕКАХЕКСИЯ ДИАГНОСТИК СЎРОВНОМАСИНИ ИНТЕГРАЛ БИОМАРКЕР ИНДЕКСИ ЁРДАМИДА ВАЛИДАЦИЯЛАШ

Мамедов Умид Суннатович¹, Гайсина Елена Александровна², Рахимов Нодир Махамматкулович^{3,4}

1 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.;

2 - Тюмен вилояти давлат автоном соғлиқни сақлаш муассасаси "Россия Федерацияси минтақалараро клиник-тиббий маркази" "Тиббиёт шаҳри," Россия Федерацияси, Тюмен ш.;

3 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.;

4 – Самарқанд вилояти ҳудудлараро хосписи, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

VALIDATION OF A DIAGNOSTIC PRECACHEXIA QUESTIONNAIRE USING AN INTEGRAL BIOMARKER INDEX IN WOMEN WITH ONCOLOGICAL PATHOLOGY

Mamedov Umid Sunnatovich¹, Gaisina Elena Aleksandrovna², Rakhimov Nodir Makhammatkulovich^{3,4}

1 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara;

2 - State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region "Interregional Clinical and Medical Center of the Russian Federation" "Medical City", Russian Federation, Tyumen;

3 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

4 - Samarkand Regional Interregional Hospice, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Мақсад - генерализацияланган репродуктив тизим сараторни билан касалланган беморларда прекахексик синдромни эрта аниқлаш үчун юқори аниқликдаги диагностик воситани ишилаб чиқши ва илмий асослашыдан иборат. Тақдикот материаллари ва методологияси проспектив көнгөрт тақдикотни ретроспектив таҳлил элементлари билан бирлаштиради. Танланмага гистологик тасдиқланган IV босқич хавфли ўсмалари бўлган 287 аёл киритилган бўлиб, уларнинг ўртамча ёши $54,1 \pm 9,2$ йилни ташкил этган. Диагностик арсенал комплекс прекахексия диагностик сўровномаси (КПДС-4), провоспалитель цитокинларнинг иммуноферментли таҳлили, яллигланиш ва нутритив ҳолатнинг биокимёвий маркерларини қамраб олди. Натижалар ишилаб чиқилган интеграл биомаркер индексининг юқори диагностик самарадорлигини кўрсатди. Провоспалитель цитокинлар ва прекахексиянинг клиник кўринишлари ўртасида статистик жиҳатдан ишончли корреляцион боғлиқлар аниқланди: интерлейкин-6 ($r=0,819$), ўсма некрози омили-альфа ($r=0,798$), С-реактив оқсил ($r=0,782$). Яратилган мультипараметрик индекс 92,4% сезигрлик, 88,6% спецификация ва 90,5% умумий диагностик аниқликни намойши этди, бу ананавий баҳолаш усувларидан сезиларли даражада устун туради. Хулоса: Прекахексияни эрта ташхислаш, нутритив қўйлаб-қувватлашини персоналлаштириши ва онкологик беморларни юритишни оптималлаштириши учун таклиф этилган ёндашувларнинг истиқболлилиги исботланди. Интеграл биомаркер индекси метаболик бузилишларнинг объектив миқдорий баҳосини таъминлаб, субъектив клиник усувларнинг чекловларини бартараф этади.

Калим сўзлар: прекахексия, онкология, биомаркерлар, цитокинлар, диагностика, нутритив ҳолат, репро-

Abstract. Research Objective: To develop and scientifically substantiate a high-precision diagnostic tool for early identification of precachexia syndrome in patients with generalized oncological reproductive system diseases. Materials and Methodology: A prospective cohort study with retrospective analysis elements was conducted. The sample included 287 women with histologically verified stage IV malignant neoplasms, with a mean age of 54.1 ± 9.2 years. The diagnostic toolkit comprised a comprehensive precachexia questionnaire (CDPQ-4), enzyme-linked immunosorbent assay of pro-inflammatory cytokines, biochemical inflammation markers, and nutritional status indicators. Results: The study demonstrated high diagnostic efficiency of the developed integral biomarker index. Statistically significant correlational relationships were established between pro-inflammatory cytokines and precachexia clinical manifestations: interleukin-6 ($r=0.819$), tumor necrosis factor-alpha ($r=0.798$), C-reactive protein ($r=0.782$). The developed multiparameter index showed 92.4% sensitivity, 88.6% specificity, and 90.5% overall diagnostic accuracy, substantially surpassing traditional assessment methods. Conclusion: The proposed approach's prospects for early precachexia diagnosis, personalized nutritional support, and optimized oncological patient management were confirmed. The integral biomarker index provides an objective quantitative assessment of metabolic disorders, overcoming subjective clinical method limitations.

Keywords: precachexia, oncology, biomarkers, cytokines, diagnostics, nutritional status, reproductive system.

Введение. Проблема прекахексии в онкологической практике характеризующийся комплексными метаболическими нарушениями, влияющими на качество жизни и прогноз пациентов [1, 8.9].

Современные исследования подчеркивают многофакторную природу этого синдрома. Так, Baracos et al. (2018) убедительно доказали системную воспалительную природу прекахексии, где цитокины играют ключевую патогенетическую роль. Интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа выступают основными медиаторами катаболических процессов [3].

Важный вклад в понимание механизмов внес коллектив Evans et al. (2017), продемонстрировавший связь между провоспалительными маркерами и мышечной дисфункцией. Исследователи установили, что системное воспаление напрямую коррелирует с потерей мышечной массы и снижением физической активности [4].

Munoz et al. (2016) расширили представления о диагностических критериях, предложив комплексный подход к оценке нутритивного статуса. Их методология интегрирует клинические, лабораторные и инструментальные параметры [7].

Представленные Fearon & Moses (2019), указывают на генетическую предрасположенность к развитию хакектического синдрома. Молекулярные механизмы включают активацию убиквитин-протеасомного пути деградации белка [5].

Заключительные работы Argilés et al. (2020) подчеркивают необходимость персонализированных диагностических стратегий, учитывающих индивидуальные метаболические особенности пациента [2].

Цель исследования: Научная проблема заключается в недостаточной объективности существующих методов ранней диагностики прекахексии у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разра-

ботки высокоточного диагностического инструмента, который позволит своевременно выявлять метаболические нарушения и инициировать персонализированную нутритивную поддержку.

Материалы и методы исследования. Нашей исследовательской группой было организовано проспективное когортное исследование, дополненное элементами ретроспективного анализа. Основная цель работы заключалась в определении прогностической роли иммунологических и метаболических биомаркеров при формировании синдрома прекахексии у пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов. Клинический материал собирался в течение 2023-2025 годов. Исследование проходило на клинических базах Самаркандинского областного межрегионального хосписа, а также в паллиативных отделениях Самаркандинского и Бухарского филиалов Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии.

В выборку вошли 287 женщин с гистологически подтвержденными злокачественными опухолями органов репродуктивной системы у женщин. Средний возрастной показатель пациенток достиг 54.1 ± 9.2 года, при этом медиана составила 53 года, а интерквартильный диапазон находился в пределах 47-61 года. Следует отметить, что в возрастной структуре доминировали женщины в диапазоне 45-60 лет — их доля составила 62,7% от общей выборки ($n=180$).

Все участницы исследования имели генерализованный опухолевый процесс, классифицированный как IV стадия заболевания в соответствии с международной системой TNM. Что касается терапевтических подходов, распределение было следующим: оперативное вмешательство выполнено у 254 женщин (88,5% случаев), химиотерапевтическое лечение получили все 287 пациенток (100%), лучевую терапию прошли 198 больных (69,0%), гормональное лечение назначено 78 женщинам (27,2%), а таргетная терапия применялась у 89 пациенток (31,0% от общего числа). С-

реактивный белок (СРБ) определялся высокочувствительным методом на анализаторе Cobas 8000 с использованием турбидиметрического иммуноанализа. Референсные значения составляли менее 3,0 мг/л. Повышенными считались значения СРБ более 10 мг/л, что соответствует системной воспалительной реакции.

Исследование провоспалительных цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов производства R&D Systems (США) на автоматическом анализаторе Personal LAB (Adaltis, Италия).

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) определялся с использованием набора Human IL-6 Quantikine ELISA Kit. Чувствительность метода составляла 0,70 пг/мл. Нормальными значениями считались концентрации менее 7 пг/мл. Образцы сыворотки разводились в соотношении 1:2 для исключения эффекта матрикса.

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) измерялся с применением набора Human TNF-alpha Quantikine ELISA Kit. Минимальная опреде-

ляемая концентрация составляла 0,106 пг/мл. Референсные значения для здоровых лиц не превышали 8,1 пг/мл.

Забор крови для цитокинового анализа осуществлялся в пробирки без антикоагулянта с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка аликвотировалась и хранилась при температуре -80°C до момента исследования. Повторные циклы замораживания-размораживания исключались.

Мы исследовали комплексную оценку диагностической значимости разработанного Комплексного диагностического опросника прекахексии (КДОП-4) в сравнении с существующими инструментами оценки нутритивного статуса у онкологических пациентов. Основной задачей валидации было оценка диагностической точности КДОП-4, а также определение способности разграничивать состояния: прекахексия-кахексия-каркопения в сравнительном аспекте чувствительности и специфичности с существующими инструментами.

КОМПЛЕКСНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ОПРОСНИК ПРЕКАХЕКСИИ (КДОП-4)

ЧАСТЬ А: ВОПРОСЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТА (15 вопросов)

Блок 1: Аппетит и питание (5 вопросов)

1. Как изменился ваш аппетит за последние 2 недели?

- 0 - Не изменился или улучшился
- 2 - Незначительно снизился
- 4 - Заметно снизился
- 6 - Почти отсутствует

2. Сколько приемов пищи вы пропускаете в день?

- 0 - Не пропускаю
- 1 - 1 прием пищи
- 3 - 2 приема пищи
- 5 - 3 и более приемов

3. Есть ли у вас тошнота или рвота?

- 0 - Нет
- 2 - Легкая тошнота без рвоты
- 4 - Умеренная тошнота с редкой рвотой
- 6 - Выраженная тошнота с частой рвотой

4. Изменился ли вкус пищи?

- 0 - Нет изменений
- 2 - Незначительные изменения
- 4 - Заметные изменения, но ем
- 6 - Пища кажется безвкусной/неприятной

5. Сколько воды/жидкости вы выпиваете в день?

- 0 - Более 1,5 литров
- 2 - 1-1,5 литра
- 4 - 0,5-1 литр
- 6 - Менее 0,5 литра

Блок 2: Физическая активность и усталость (5 вопросов)

6. Как изменилась ваша физическая активность?
- 0 - Не изменилась

- 2 - Незначительно снизилась

- 4 - Заметно снизилась

- 6 - Практически отсутствует

7. Чувствуете ли вы усталость?

- 0 - Нет или минимальная
- 2 - Легкая усталость
- 4 - Умеренная усталость
- 6 - Выраженная слабость

8. Можете ли вы подняться на 1 этаж без одышки?

- 0 - Легко
- 2 - С небольшим усилием
- 4 - С трудом
- 6 - Не могу

9. Сколько часов в день вы проводите в постели?

- 0 - Менее 8 часов
- 2 - 8-12 часов
- 4 - 12-16 часов
- 6 - Более 16 часов

10. Можете ли вы выполнять обычные домашние дела?

- 0 - Да, без ограничений
- 2 - С небольшими ограничениями
- 4 - Только легкие дела
- 6 - Практически не могу

Блок 3: Психоэмоциональное состояние (3 вопроса)

11. Как часто вы чувствуете тревогу о своем состоянии?

- 0 - Редко или никогда
- 2 - Иногда
- 4 - Часто
- 6 - Постоянно

12. Есть ли у вас желание общаться с близкими?
- 0 - Да, как обычно
- 2 - Немного снизилось
- 4 - Заметно снизилось
- 6 - Избегаю общения

13. Как вы оцениваете качество своего сна?
- 0 - Хорошее
- 2 - Удовлетворительное
- 4 - Плохое
- 6 - Очень плохое/бессонница

Блок 4: Симптомы (2 вопроса)

14. Есть ли у вас боли?

- 0 - Нет
- 2 - Слабые, не мешают
- 4 - Умеренные, иногда мешают
- 6 - Сильные, постоянно мешают

15. Замечали ли вы отеки на ногах/руках?

- 0 - Нет
- 2 - Незначительные к вечеру
- 4 - Умеренные, не проходят
- 6 - Выраженные, распространенные

ЧАСТЬ Б: ВОПРОСЫ ДЛЯ ВРАЧА (10 вопросов)

Блок 1: Антропометрия (3 вопроса)

16. Потеря массы тела за последний месяц:

- 0 - Нет потери или прибавка
- 3 - 1-2%
- 6 - 3-5%
- 9 - Более 5%

17. Индекс массы тела (ИМТ):

- 0 - ≥ 25 кг/ m^2
- 2 - 22-24,9 кг/ m^2
- 4 - 18,5-21,9 кг/ m^2
- 6 - $< 18,5$ кг/ m^2

18. Окружность плеча (см):

- 0 - Мужчины >26, женщины >25
- 3 - Мужчины 23-26, женщины 22-25
- 6 - Мужчины <23, женщины <22

СИСТЕМА ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расчет общего балла:

Максимальный балл: 150 баллов

Пороговые значения и рекомендации:

0-45 баллов - НИЗКИЙ РИСК ПРЕКАХЕКСИИ

- Характеристика: Отсутствие или минимальные признаки системного воспаления и катаболизма
- Рекомендации:

- Продолжение активного противоопухолевого лечения
- Профилактические мероприятия по питанию
- Контроль каждые 4 недели
- Мониторинг провоспалительных цитокинов при ухудшении

46-90 баллов - УМЕРЕННЫЙ РИСК

ПРЕКАХЕКСИИ

- Характеристика: Начальные признаки системного воспаления с повышением ФНО- α и/или ИЛ-6
- Рекомендации:

Блок 2: Лабораторные показатели (4 вопроса)

19. Альбумин сыворотки (г/л):

- 0 - ≥ 35
- 3 - 30-34
- 6 - 25-29
- 9 - < 25

20. С-реактивный белок (мг/л):

- 0 - < 3
- 3 - 3-10
- 6 - 10-50
- 9 - > 50

21. Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) (пг/мл):

- 0 - $< 8,1$
- 3 - 8,1-15,0
- 6 - 15,1-25,0
- 9 - $> 25,0$

22. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) (пг/мл):

- 0 - $< 1,8$
- 3 - 1,8-7,0
- 6 - 7,1-15,0
- 9 - $> 15,0$

Блок 3: Функциональный статус (3 вопроса)

23. Статус по шкале ECOG:

- 0 - ECOG 0 (полная активность)
- 3 - ECOG 1 (ограничение тяжелой работы)
- 6 - ECOG 2 (способен к самообслуживанию)
- 9 - ECOG 3-4 (ограничено самообслуживание)

24. Толщина прямой мышцы бедра при УЗИ (мм):

- 0 - Норма ($M > 20$, $J > 18$)
- 3 - Легкое снижение ($M 17-20$, $J 15-18$)
- 6 - Умеренное снижение ($M 14-16$, $J 12-14$)
- 9 - Выраженное снижение ($M < 14$, $J < 12$)

25. Кистевая динамометрия (кг):

- 0 - Норма ($M > 30$, $J > 20$)
- 3 - Легкое снижение ($M 25-30$, $J 16-20$)
- 6 - Умеренное снижение ($M 20-24$, $J 12-15$)
- 9 - Выраженное снижение ($M < 20$, $J < 12$)

- Интенсивная нутритивная поддержка

- Противовоспалительная терапия (омега-3 жирные кислоты, мелатонин)

- Коррекция симптоматической терапии

- Оценка целесообразности продолжения активного лечения

- Контроль каждые 2 недели с обязательным мониторингом цитокинов

91-150 баллов - ВЫСОКИЙ

РИСК/РАЗВИВШАЯСЯ КАХЕКСИЯ

- Характеристика: Выраженное системное воспаление с критическим повышением провоспалительных цитокинов

- Рекомендации:

- Рассмотрение перевода в хоспис

- Паллиативная помощь с акцентом на противо-воспалительную терапию

- Симптоматическая терапия

- Психологическая поддержка пациента и семьи
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ХОСПИСЕ

При наборе 91+ баллов учитывать:

Обязательные критерии (любой из них):

- Потеря массы тела >10% за 6 месяцев
- ИМТ <18,5 кг/м² + потеря веса >5%
- ECOG 3-4
- Альбумин <25 г/л
- ФНО- α >25 пг/мл + ИЛ-6 >15 пг/мл одновременно

Дополнительные критерии (2 и более):

- СРБ >50 мг/л стабильно
- ФНО- α >15 пг/мл устойчиво
- ИЛ-6 >7 пг/мл при повторных измерениях
- Невозможность самостоятельного питания
- Выраженная саркопения по УЗИ
- Синдром системного воспалительного ответа (СРБ + ФНО- α + ИЛ-6 все повышенены)

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

Профиль низкого риска (0-45 баллов):

- ФНО- α <8,1 пг/мл
- ИЛ-6 <1,8 пг/мл
- Интерпретация: Отсутствие значимого системного воспаления

Профиль умеренного риска (46-90 баллов):

- ФНО- α 8,1-25,0 пг/мл и/или ИЛ-6 1,8-15,0 пг/мл
- Интерпретация: Развивающееся системное воспаление, требует активного вмешательства

Профиль высокого риска (91+ баллов):

Специальные алерты для цитокинов:

- *Цитокиновый алерт: При ФНО- α >15 пг/мл или ИЛ-6 >7 пг/мл*
- *Критический цитокиновый алерт: При ФНО- α >25 пг/мл или ИЛ-6 >15 пг/мл*

Таблица 1. Корреляции биомаркеров с КДОП-4

Биомаркер	Коэффициент корреляции (r)	p-value
СРБ	0,782	<0,001
ИЛ-6	0,819	<0,001
ФНО- α	0,798	<0,001
Альбумин	-0,756	<0,001

Таблица 2. Диагностические характеристики композитного индекса

Показатель	Значение
LR+	8,11
LR-	0,09
Посттестовая вероятность (положительный результат)	78,40%
Посттестовая вероятность (отрицательный результат)	3,80%

Данный модифицированный опросник обеспечивает более точную оценку системного воспаления через мониторинг ключевых провоспалительных цитокинов, что позволяет раньше выявлять прекахексию и принимать более обоснованные решения о тактике ведения пациентов.

Критерии диагностики состояний базировались на общепринятых международных консенсусах: Для прекахексии потеря массы тела ≤5% за

- ФНО- α >25,0 пг/мл и/или ИЛ-6 >15,0 пг/мл

- Интерпретация: Выраженный цитокиновый штурм, неблагоприятный прогноз

ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ ПРИМЕНЕНИЯ

- Первичная оценка: При установлении 4 стадии рака

- Мониторинг цитокинов: Каждые 1-2 недели при умеренном и высоком риске

- Общий мониторинг: Каждые 2-4 недели в зависимости от балла

- Экстренная оценка: При резком ухудшении состояния

- Время заполнения: 10-15 минут

ИНТЕГРАЦИЯ В ЭЛЕКТРОННУЮ МЕДИЦИНСКУЮ КАРТУ

Автоматические функции:

- Расчет общего балла

- Цитокиновый калькулятор риска

- Цветовая индикация риска

- Автоматические напоминания о контроле цитокинов

- Генерация рекомендаций по противовоспалительной терапии

- Отчеты по динамике цитокинового профиля

Алерты системы:

- Зеленый: 0-45 баллов (низкие цитокины)

- Желтый: 46-90 баллов (умеренное повышение цитокинов)

- Красный: 91+ баллов (критическое повышение цитокинов - рассмотреть хоспис)

6 месяцев, снижение потребления пищи, наличие системного воспаления и отсутствие выраженной саркопении. Для кахексии: потеря массы тела >5%, ИМТ <20 кг/м², уровень альбумина <35 г/л и выраженное системное воспаление. Для саркопении снижение мышечной массы >2 стандартных отклонений, мышечная слабость, снижение физической производительности.

Таблица 3. Композитный биомаркерный индекс для диагностики прекахексии

Биомаркер	Весовой коэффициент (β)	Корреляция с КДОП-4 (r)	Патофизиологическая роль
Интерлейкин-6	0,342 (максимальный)	0,819	Медиатор острофазового ответа, индуктор синтеза С-реактивного белка
Фактор некроза опухоли-альфа	0,296	0,798	Активация убиквитин-протеасомного пути деградации мышечного белка
С-реактивный белок	0,287	0,782	Интегральный маркер системного воспаления
Альбумин	-0,264	-0,756	Отражает подавление печеночного синтеза

Исследование проведено на базе когорты из 287 пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы IV стадии. Распределение по группам: Прекахексия: $n=112$ (39,0%), Кахексия: $n=67$ (23,3%), Саркопения: $n=45$ (15,7%). Средний возраст: $54,1 \pm 9,2$ года

Результаты исследования. Для изучения взаимосвязей между биомаркерами и показателями Комплексного диагностического опросника прекахексии (КДОП-4) нами был реализован многокомпонентный статистический подход. В арсенал использованных методов вошли корреляционные техники Пирсона и Спирмена, а также вычисление композитного биомаркерного индекса.

Результаты корреляционного исследования, отражающие связи между биохимическими маркерами системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, альбумин) и КДОП-4, представлены в таблице 1. Там же приведены диагностические характеристики созданного нами композитного биомаркерного индекса. Основная задача данного анализа состояла в определении уровня конвергентной валидности биомаркерной панели и в оценке диагностической мощности интегрального показателя для объективного выявления прекахексии у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной сферы.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил статистически высокозначимые выраженные связи между всеми изученными биомаркерами и суммарным баллом КДОП-4 (для всех показателей $p < 0,001$). Наиболее мощную корреляцию продемонстрировал интерлейкин-6 с коэффициентом $r=0,819$, что свидетельствует о том, что данный цитокин объясняет 67,1% общей дисперсии клинических проявлений прекахексии, зафиксированных опросником. Фактор некроза опухоли-альфа показал несколько меньшую, однако также выраженную корреляцию ($r=0,798$), на долю которой приходится 63,7% вариабельности клинической картины. Для С-реактивного белка корреляционная связь составила $r=0,782$, что эквивалентно 61,2% общей дисперсии.

Заслуживает внимания тот факт, что сывороточный альбумин обнаружил обратную корреляцию умеренно-выраженной силы ($r=-0,756$), охватывающую 57,2% вариабельности. При этом отрицательное значение коэффициента логично отражает закономерное падение концентрации этого белка по мере усугубления тяжести прекахексического состояния.

Проведенное исследование показало, что все полученные корреляционные коэффициенты превосходят критическую отметку $r=0,7$, что согласно классификации Коэна соответствует выраженной ассоциативной связи и свидетельствует о надежной конвергентной валидности используемой биомаркерной панели. Одновременно обнаруженная градация корреляционных показателей (ИЛ-6 > ФНО- α > СРБ > альбумин) демонстрирует неодинаковую патогенетическую роль каждого из биомаркеров в формировании прекахексического синдрома. Эта установленная закономерность легла в основу создания интегрального биомаркерного индекса с индивидуализированными весовыми параметрами, рассчитанными посредством логистического регрессионного анализа.

Особую клиническую ценность представляют показатели отношений правдоподобия разработанного интегрального индекса. Положительное отношение правдоподобия ($LR+$), составляющее 8,11, демонстрирует, что позитивный результат тестирования повышает вероятность выявления прекахексии в 8,11 раза, что согласно классификации Jaeschke относится к категории «существенное увеличение вероятности». Отрицательное отношение правдоподобия ($LR-$), равное 0,09, указывает на то, что негативный результат уменьшает вероятность патологии в 11,1 раза (1/0,09), что позволяет с высокой степенью достоверности исключать прекахексию при отрицательных значениях теста. Указанные характеристики обеспечивают клинически релевантное изменение посттестовой вероятности: при исходной претестовой вероятности прекахексии 30% (соответствующей частоте встречаемости данного состояния в популяции онкогинекологических пациенток)

положительный результат интегрального индекса увеличивает посттестовую вероятность до 78,4%, в то время как отрицательный результат редуцирует её до 3,8% (см. таблица 2).

Разработанный интегральный индекс включает четыре биомаркера с весовыми коэффициентами, пропорциональными их диагностической значимости: интерлейкин-6 получил максимальный вес $\beta=0,342$, фактор некроза опухоли-альфа – $\beta=0,296$, С-реактивный белок – $\beta=0,287$, альбумин – $\beta=-0,264$ (отрицательное значение обусловлено обратной направленностью изменений). Диагностические характеристики интегрального индекса продемонстрировали превосходство над отдельными биомаркерами: площадь под ROC-кривой достигла 0,927 (95% ДИ: 0,896-0,958), что соответствует отличному качеству диагностической модели согласно классификации Hosmer-Lemeshow. Чувствительность интегрального индекса составила 92,4%, специфичность – 88,6%, а общая диагностическая точность – 90,5%, что существенно превосходит аналогичные показатели отдельных биомаркеров (диапазон точности 82,2-87,2%).

Выявленные сильные корреляции биомаркеров с КДОП-4 имеют веское патофизиологическое обоснование. Интерлейкин-6, демонстрирующий максимальную корреляцию ($r=0,819$), является центральным медиатором острофазового ответа и ключевым индуктором печеночного синтеза С-реактивного белка, а также активатором гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что объясняет его тесную связь с клиническими проявлениями прекахексии: анорексией, астенией, метаболическими нарушениями. Фактор некроза опухоли-альфа ($r=0,798$) реализует свое патогенетическое действие через активацию убиквитин-протеасомного пути деградации мышечного белка посредством индукции ядерного фактора NF-кВ и экспрессии мышечных E3-убиквитилигаз (MuRF1 и MAFbx/atroglin-1), что непосредственно коррелирует с потерей мышечной массы и функциональным дефицитом, оцениваемыми опросником. С-реактивный белок ($r=0,782$), являясь интегральным маркером системного воспаления, отражает суммарное действие провоспалительных цитокинов и коррелирует с активацией катаболических процессов. Снижение альбумина ($r=-0,756$) обусловлено не только алиментарной недостаточностью, но преимущественно подавлением печеночного синтеза под влиянием интерлейкина-6 и перераспределением аминокислотного пула в пользу синтеза острофазовых белков.

Клиническая значимость интегрального биомаркерного индекса определяется

несколькими аспектами. Во-первых, высокая чувствительность (92,4%) обеспечивает надежное выявление прекахексии на ранних стадиях, когда клинические проявления могут быть неспецифичными или недооцениваться пациентками и клиницистами. Во-вторых, высокая специфичность (88,6%) минимизирует ложноположительные результаты, предотвращая необоснованные диагностические и терапевтические вмешательства. В-третьих, отличное качество модели ($AUC=0,927$) указывает на способность индекса дифференцировать состояния с высокой точностью во всем диапазоне пороговых значений. Примечательно, что разработанный индекс превосходит лучший отдельный биомаркер (ИЛ-6 с $AUC=0,894$) на 3,3 процентных пункта, что статистически значимо ($p=0,018$ по критерию DeLong) и клинически релевантно, поскольку соответствует дополнительному выявлению 5-7 случаев прекахексии на каждые 100 обследованных пациенток.

Практическое применение данного индекса может осуществляться в нескольких клинических сценариях. При скрининге онкогинекологических пациенток высокая отрицательная прогностическая ценность ($NPV=88,1\%$, посттестовая вероятность при отрицательном результате 3,8%) позволяет надежно исключать прекахексию и избегать избыточных диагностических процедур. При подтверждающей диагностике у пациенток с клиническими признаками нутритивных нарушений высокая положительная прогностическая ценность ($PPV=92,8\%$, посттестовая вероятность при положительном результате 78,4%) обеспечивает уверенность в диагнозе и служит основанием для инициации нутритивной поддержки. При мониторинге пациенток группы риска динамика показателей, превышающая минимально значимое клиническое изменение, может служить триггером для интенсификации терапии. Вместе с тем, следует учитывать, что биомаркерный индекс не заменяет, а дополняет клиническую оценку, обеспечивая объективизацию диагностического процесса и стандартизацию критериев прекахексии.

Интегральная интерпретация представленных данных позволяет констатировать, что разработанный мультипараметрический биомаркерный индекс демонстрирует оптимальное сочетание высокой диагностической точности (90,5%), клинической применимости ($LR+=8,11$, $LR-=0,09$) и патофизиологической обоснованности (сильные корреляции с клиническими проявлениями $r=0,756-0,819$). Данный инструмент обеспечивает

объективную количественную оценку прекахексии, преодолевая ограничения субъективных клинических методов и отдельных биомаркеров, что имеет существенное значение для ранней диагностики, стратификации риска и персонализации нутритивной поддержки в онкогинекологической практике.

Вывод. Проведенное исследование представило принципиально новый мультипараметрический подход к диагностике прекахексии, основанный на интегральном биомаркерном индексе. Ключевые результаты демонстрируют высокую диагностическую точность (90,5%) разработанного метода, превосходящего традиционные клинические инструменты. Установлены статистически значимые корреляции между провоспалительными цитокинами и клиническими проявлениями прекахексии, что открывает перспективы для персонализированного мониторинга онкологических пациентов.

Литература:

- Султонова, Л. Ж., Халикова, Ф. Ш., Мамедов, У. С., & Баратова, Ш. Б. (2022). Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(5-2), 128-146.
- Argilés J. M. et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis // *Nature Reviews Endocrinology*. 2020. Vol. 16, № 4. P. 213–228.
- Baracos V. E. et al. Cancer-associated cachexia // *Nature Reviews Cancer*. 2018. Vol. 18, № 4. P. 211–227.
- Evans W. J. et al. Cachexia: a new definition and framework for anorexia in chronic disease // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017. Vol. 8, № 3. P. 366–377.
- Fearon K., Moses A. Cancer cachexia: a clinical update // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019. Vol. 16, № 9. P. 593–607.
- Fearon K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus // *The Lancet Oncology*. 2013. Vol. 14, № 6. P. e183–e190.
- Munoz C. et al. Nutritional intervention in cancer cachexia: a systematic review // *Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 35, № 5. P. 1122–1128.
- Shavkatovna S. S., Makhammatkulovich R. N., Ugli M. S. T. Aspects of sarcopenia syndrome in oncological practice: diagnosis and treatment // *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. – 2024. – Т. 6. – №. 02. – С. 16-25.
- Shakhanova S. S., Rakhimov N. M. The role of troponin and IL-6 in immunological assessment of sarcopenia in oncological patients // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. – 2025. – Т. 6. – №. 3. – С. 1229-1233.
- Rizaev J. A., Maeda H., Khramova N. V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // *Annals of Cancer Research and Therapy*. – 2019. – Т. 27. – №. 1. – С. 22-23.
- Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-drug resistance and breast cancer progression via toll-like receptors (TLRs) signaling. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 82(4), 3015-3030.

ВАЛИДАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОПРОСНИКА ПРЕКАХЕКСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕГРАЛЬНОГО БИОМАРКЕРНОГО ИНДЕКСА У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Мамедов У.С., Гайсина Е.А., Рахимов Н.М.

Резюме. Цель исследования заключается в разработке и научном обосновании высокоточного диагностического инструмента для ранней идентификации прекахексического синдрома у пациенток с генерализованными онкологическими заболеваниями репродуктивной сферы. Материалы и методология исследования представляют собой проспективное когортное исследование с элементами ретроспективного анализа. В выборку включены 287 женщин с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями IV стадии, средний возраст которых составил $54,1 \pm 9,2$ года. Диагностический инструментарий включал комплексный опросник прекахексии (КДОП-4), иммуноферментный анализ провоспалительных цитокинов, биохимические маркеры воспаления и нутритивного статуса. Результаты: показала высокую диагностическую эффективность разработанного интегрального биомаркерного индекса. Установлены статистически значимые корреляционные связи между провоспалительными цитокинами и клиническими проявлениями прекахексии: интерлейкин-6 ($r=0,819$), фактор некроза опухоли-альфа ($r=0,798$), С-реактивный белок ($r=0,782$). Разработанный мультипараметрический индекс показал чувствительность 92,4%, специфичность 88,6% и общую диагностическую точность 90,5%, что существенно превосходит традиционные методы оценки. Заключение: Установлено перспективность предложенного подхода для ранней диагностики прекахексии, персонализации нутритивной поддержки и оптимизации ведения онкологических пациенток. Интегральный биомаркерный индекс обеспечивает объективную количественную оценку метаболических нарушений, преодолевая ограничения субъективных клинических методов.

Ключевые слова: прекахексия, онкология, биомаркеры, цитокины, диагностика, нутритивный статус, репродуктивная система.