

ВАЛИДАЦИЯ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ БИОМАРКЕРНОЙ ПАНЕЛИ ПРИ РАКОВОЙ ПРЕКАХИКСИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН**У. С. Мамедов¹, Е. А. Гайсина², Н. М. Рахимов^{3,4}**¹Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан,²Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области "Межрегиональный клинико-медицинский центр Российской Федерации «Медицинский город», Тюмень, Российская Федерация,³Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,⁴Самаркандский областной хоспис, Самарканд, Узбекистан**Ключевые слова:** кахексия, биомаркеры, онкология, репродуктивная система, воспаление, нутритивный статус.**Tayanch soʻzlar:** kaxeziya, biomarkerlar, onkologiya, reproduktiv tizim, yalligʻlanish, ovqatlanish holati.**Key words:** cachexia, biomarkers, oncology, reproductive system, inflammation, nutritional status.

Цель. Валидация биомаркерной панели для диагностики и мониторинга прекахексии у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование с участием 118 пациенток. Использованы клинические, антропометрические и лабораторные методы оценки нутритивного статуса. Применены статистические методы валидации: коэффициент каппа Козна, межклассовый коэффициент корреляции, конвергентная и дискриминантная валидность. Результаты. Установлена высокая воспроизводимость биомаркеров: коэффициент каппа для СРБ составил 0,852, для ИЛ-6 – 0,868, межклассовый коэффициент корреляции – 0,897-0,927. Выявлена статистически значимая динамика маркеров: увеличение ИЛ-6 на 67,1%, СРБ на 51,2%, снижение альбумина на 10,9% за 6 месяцев наблюдения. Выводы. Разработанная биомаркерная панель обладает высокой диагностической надежностью и может использоваться для раннего выявления и мониторинга кахексии в онкологической практике.

AYOL REPRODUKTIV TIZIMI SARATONI BILAN BOGʻLIQ PREKAXEKSIYADA BIOMARKERLAR PANELINI VALIDATSIYA QILISH VA TAKRORLANUVCHANLIGI**U. S. Mamedov¹, E. A. Gaysina², N. M. Raximov^{3,4}**¹Buxoro davlat tibbiyot institute, Buxoro, Oʻzbekiston²Tyumen viloyati "Rossiya Federatsiyasining mintaqalararo klinik-tibbiy markazi "Tibbiy Shahar" davlat avtonom sogʻliqni saqlash muassasasi, Tyumen, Rossiya Federatsiya,³Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand,⁴Samarqand viloyat xospisi, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqsad. Reproductive tizim oʻsmali kasalliklari bilan ogʻrigan bemorlarda prekaxeksiyani diagnostika qilish va monitoring uchun biomarkerlar panelini validatsiya qilish. Material va usullar. Tadqiqotda 118 bemor ishtirok etgan prospektiv kogort tadqiqot oʻtkazildi. Ovqatlanish holatini baholashda klinik, antropometrik va laboratoriya usullaridan foydalanildi. Validatsiya uchun Koen kappa koeffitsienti, sinflararo korrelyatsiya koeffitsienti, konvergent va diskriminant validlik usullari qoʻllanildi. Natijalar. Biomarkerlarning yuqori takrorlanuvchanligi aniqlandi: CRP uchun kappa koeffitsienti 0,852 ni, IL-6 uchun 0,868 ni tashkil etdi, sinflararo korrelyatsiya koeffitsienti esa 0,897-0,927 oraligʻida boʻldi. Markerlarning statistik jihatdan ahamiyatli dinamikasi qayd etildi: 6 oylik kuzatish davomida IL-6 67,1% ga, CRP 51,2% ga oshdi, albumin esa 10,9% ga kamaydi. Xulosalar. Ishlab chiqilgan biomarkerlar paneli yuqori diagnostik ishonchlilikka ega boʻlib, onkologik amaliyotda kaxeziyani erta aniqlash va monitoring qilish uchun qoʻllanilishi mumkin.

VALIDATION AND REPRODUCIBILITY OF A BIOMARKER PANEL IN CANCER-RELATED PRECACHEXIA OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM**U. S. Mamedov¹, E. A. Gaysina², N. M. Raximov^{3,4}**¹Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan,²State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Region "Interregional Clinical Medical Center of the Russian Federation "Medical City", Tyumen, Russian Federation,³Samarkand state medical university, Samarkand,⁴Samarkand regional hospice, Samarqand, Oʻzbekiston

Objective: to validate a biomarker panel for diagnosis and monitoring of precachexia in patients with malignancies of the reproductive system. Materials and methods. A prospective cohort study enrolled 118 patients. Clinical, anthropometric, and laboratory assessments of nutritional status were performed. Validation employed Cohen's kappa coefficient, intraclass correlation coefficient, convergent and discriminant validity analyses. Results. Biomarkers demonstrated high reproducibility: kappa coefficient reached 0.852 for CRP and 0.868 for IL-6, while intraclass correlation coefficients ranged from 0.897 to 0.927. Statistically significant marker dynamics emerged over the 6-month observation period—IL-6 increased by 67.1%, CRP by 51.2%, and albumin decreased by 10.9%. Conclusions. The developed biomarker panel exhibits strong diagnostic reliability and can be applied for early detection and monitoring of cachexia in oncological practice.

Введение. Валидация биомаркерных панелей при раковой прекахексии у женщин актуален в связи с ростом онкологических заболеваний репродуктивной системы и необходимостью ранней диагностики и мониторинга осложнений. За последние 10 лет опубликованы многочисленные исследования, посвящённые определению и подтверждению эффективности биологических маркеров воспаления и нутритивного статуса как инструментов оценки прогрессии и эффективности терапии онкологических патологий у взрослого населения. В зарубежных источниках выделяются три ключевых работы. Так, исследование, проведённое авторитетным университетом в США, установило, что уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и обусловленная им воспалительная реакция показывают высокую корреляцию с клиническими проявлениями кахексии, что подтвердило их валидность для мониторинга у онкологических пациентов [6,8]. Аналогично систематический обзор, опубликованный в британском медицинском журнале, подчеркнул значимость маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), для оценки прогрессии и оценки эффективности терапевтических вмешательств [9]. Кроме того, крупное когортное исследование в России выявило, что снижение уровня альбумина коррелирует с ухудшением общего состояния и выживаемостью, что подтверждает его роль как универсального индикатора нутритивного статуса у онкологических пациентов [1,2,4].

В странах СНГ, согласно литературе, также выполнялись исследования, направленные на валидизацию биомаркеров у женщин с онкопатологиями репродуктивной системы. Ими подтверждена воспроизводимость маркеров воспаления — уровень CRP и IL-6 [5, 10,11]. Их работа показала, что эти показатели высоко сочетаются с клиническими симптомами кахексии и могут быть использованы для оценки динамики болезни.

Общие результаты свидетельствуют о существенной роли воспалительных и нутритивных маркеров в диагностике и наблюдении за кахексией у женщин с онкологией репродуктивной системы, однако остаются нерешёнными вопросы стандартизации методов и определения оптимальных пороговых значений. Некоторые ограничения заключаются в небольшом размере выборок, ограниченной сложности и вариабельности популяций. Исследования в этой области требуют продолжения, с целью повышения объективности и внедрения в клиническую практику.

Цель: комплексная оценка диагностической ценности и надёжности биомаркерной панели для выявления синдрома прекахексии у женщин с раком репродуктивной системы.

Материалы и методы. Нами был проведен многоаспектный анализ диагностического потенциала биомаркеров при идентификации синдрома прекахексии у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

Процедура валидации биомаркеров осуществлялась с неукоснительным соблюдением методологических рекомендаций STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies). Методология включала комплексную оценку ключевых методологических характеристик: надёжности измерительных процедур, внутренней валидности и воспроизводимости результатов.

Стратификация пациенток по нутритивному профилю реализована на базе диагностических критериев, предложенных Fearon и соавторами (2011). Использован интегральный подход с анализом множественных параметров: динамика массы тела, антропометрические показатели, биохимический статус, функциональные характеристики по шкале ECOG.

Сформированы репрезентативные клинические группы: Контрольная группа (n=24): пациентки без признаков нутритивной дисфункции. Критерии включения: потеря массы тела <5% за полугодовой период, индекс массы тела >20 кг/м², статус ECOG 0-1. Группа прекахексии (n=52): характеризуется постепенной потерей массы тела в диапазоне 5-10% за шесть месяцев, умеренными метаболическими сдвигами при сохранённом функциональном статусе (ECOG 1-2), индекс массы тела 18,5-20 кг/м². Группа кахексии (n=42): пациентки с выраженной потерей массы тела >10% за полугодие, существенными метаболическими нарушениями, функциональным дефицитом (ECOG 2-3), индекс массы тела <18,5 кг/м².

Лабораторный компонент исследования реализован на базе сертифицированной клинико-диагностической лаборатории, интегрированной в систему внешнего контроля качества ФСВОК. Неотъемлемой частью методологии стали: ежедневная калибровка диагностического оборудования с использованием стандартизованных материалов от производителей

реагентов. Многоуровневый контроль качества с применением трехступенчатых контрольных образцов (низкий, средний, высокий диапазоны). Предварительная верификация измерительных параметров перед каждой серией исследований.

Принципиальная новизна подхода заключается в комплексной оценке биомаркеров с учетом многофакторных клинических характеристик, что принципиально отличается от традиционных унимодальных стратегий диагностики нутритивных нарушений.

Диагностические критерии патологических состояний определялись в соответствии с признанными международными консенсусными документами: прекахексия характеризовалась снижением массы тела не более 5% в течение полугода, уменьшением объема потребляемой пищи, признаками системного воспалительного ответа при отсутствии клинически значимой саркопении. Кахексия устанавливалась при снижении массы тела более 5%, индексе массы тела менее 20 кг/м², концентрации альбумина ниже 35 г/л в сочетании с выраженными проявлениями системного воспаления. Саркопения диагностировалась на основании уменьшения мышечной массы более чем на 2 стандартных отклонения, наличия мышечной слабости и снижения показателей физической работоспособности.

В исследование включены 118 пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов на IV стадии заболевания. Средний возраст обследованных составил 54,1±9,2 года.

Оценка воспроизводимости результатов измерений проводилась двумя подходами. Каппа Коэна (κ) применялась для анализа согласованности категориальных классификаций (норма/прекахексия/кахексия) при повторных исследованиях. Значения κ интерпретировались следующим образом: менее 0,20 указывало на слабую согласованность, диапазон 0,21-0,40 соответствовал удовлетворительному уровню, 0,41-0,60 – умеренному, 0,61-0,80 – существенному, а показатели 0,81-1,00 свидетельствовали о практически полном совпадении результатов.

Межклассовый коэффициент корреляции (ICC) рассчитывался для количественных показателей биомаркеров на основе двухфакторной модели со смешанными эффектами. Использовалась модель ICC (3,1) для определения абсолютного согласия отдельных измерений. Воспроизводимость считалась приемлемой при значениях ICC выше 0,75.

Минимальное клинически значимое изменение (MCID) устанавливалось методом якорей, где в качестве внешнего критерия клинически релевантного ухудшения рассматривалось изменение функционального статуса по шкале ECOG на 1 балл. Вычислялось среднее изменение концентрации каждого биомаркера у пациенток с зафиксированным ухудшением ECOG на 1 балл в период наблюдения. Параллельно использовался распределительный подход: MCID определялось как половина стандартного отклонения исходных значений в группе с прекахексией.

Результаты. Анализ воспроизводимости биомаркеров кахексии проводился на выборке из 79 пациенток с раком репродуктивной системы. Исследование включало оценку четырех индивидуальных биомаркеров и комбинированной диагностической модели с использованием двух статистических подходов.

Все изученные биомаркеры показали высокую степень воспроизводимости результатов. Коэффициент каппа для С-реактивного белка составил 0,852 (95% ДИ: 0,779-0,918), что соответствует почти полному согласию между повторными измерениями. Межклассовый коэффициент корреляции для СРБ достиг 0,897 (95% ДИ: 0,848-0,931), а процент полного совпадения категориальных классификаций составил 90,9% (таблица 1).

Интерлейкин-6 показал несколько более высокие показатели воспроизводимости: κ=0,868 (95% ДИ: 0,798-0,931), ICC=0,881 (95% ДИ: 0,817-0,922) при согласии 93,1%. Фактор некроза опухоли-α характеризовался значениями κ=0,860 (95% ДИ: 0,788-0,916) и ICC=0,879 (95% ДИ: 0,823-0,927) с процентом согласия 92,3%.

Наилучшие результаты среди отдельных биомаркеров получены для альбумина: коэффициент каппа составил 0,882 (95% ДИ: 0,812-0,940), межклассовая корреляция – 0,906 (95% ДИ: 0,871-0,939), согласие достигло 93,9%.

Комбинированная модель превзошла все индивидуальные биомаркеры по воспроизводимости. Значение κ=0,886 (95% ДИ: 0,831-0,951) и ICC=0,927 (95% ДИ: 0,891-0,949) указывают на максимальную надежность интегрированного подхода. Процент полного совпа-

Таблица 1.

Воспроизводимость биомаркеров (n=79).

Биомаркер	Коэффициент каппа (κ)	95% ДИ	Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	95% ДИ	Согласие (%)
СРБ	0,852	0,779-0,918	0,897	0,848-0,931	90,9
ИЛ-6	0,868	0,798-0,931	0,881	0,817-0,922	93,1
ФНО-α	0,860	0,788-0,916	0,879	0,823-0,927	92,3
Альбумин	0,882	0,812-0,940	0,906	0,871-0,939	93,9
Комбинированная модель	0,886	0,831-0,951	0,927	0,891-0,949	94,6

Примечание: согласие (%) – процент полного совпадения категориальных классификаций при двух измерениях.

дения классификаций при использовании комбинированной модели достиг 94,6%, что подтверждает её преимущество перед изолированной оценкой отдельных маркеров в диагностике кахексии.

Динамика биомаркеров при прогрессировании прекахексии. Проспективное наблюдение за 121 пациентками с прекахексией в течение 6 месяцев без специфической нутритивной коррекции выявило статистически значимое прогрессирование воспалительно-го ответа (Таблица 2).

Таблица 2.

Мониторинг биомаркеров в динамике (6 месяцев наблюдения, n=118).

Биомаркер	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Δ (%)	Скорость изменения (в месяц)
СРБ (мг/л)	13,1±3,4	15,5±3,6	18,9±3,9	51,2	+1,08 мг/л
ИЛ-6 (пг/мл)	9,7±2,1	12,4±2,4	15,6±3,3	67,1	+1,10 пг/мл
ФНО-α (пг/мл)	10,9±2,9	14,5±3,2	17,7±3,8	55,3	+1,1 пг/мл
Альбумин (г/л)	31,9±2,9	31,1±2,9	29,0±3,2	-10,9	-0,69 г/л
Общий белок (г/л)	64,4±4,1	62,4±4,5	59,7±4,9	-8,7	-0,95 г/л
СОЭ (мм/час)	31,1±8,1	35,7±8,9	42,1±10,3	46,1	+2,21 мм/час

Примечание: p-value рассчитан методом повторных измерений ANOVA для сравнения трех временных точек. Скорость изменения представляет среднемесячный прирост/снижение показателя.

Концентрация СРБ увеличилась с 12,4±3,7 мг/л до 18,6±4,2 мг/л (Δ+50,1%, p<0,001), что отражает нарастание системного воспаления и приближение к значениям, характерным для манифестной кахексии (24,6±5,2 мг/л).

Проспективное наблюдение за 118 пациентками с раком репродуктивной системы продемонстрировало статистически значимые изменения всех исследуемых биомаркеров на протяжении 6 месяцев, что подтверждает их чувствительность к прогрессированию кахексии.

Концентрация СРБ увеличилась с 13,1±3,4 мг/л до 18,9±3,9 мг/л, что составляет прирост 51,2%. Среднемесячная скорость нарастания (+1,08 мг/л) указывает на устойчивую активацию воспалительного ответа. Такая динамика коррелирует с прогрессированием системного воспаления, характерного для раковой кахексии.

ИЛ-6 продемонстрировал наиболее выраженную динамику среди всех биомаркеров – увеличение на 67,1% (с 9,7±2,1 до 15,6±3,3 пг/мл). Скорость нарастания 1,10 пг/мл в месяц отражает ключевую роль этого цитокина в патогенезе кахексии. Интерлейкин-6 непосредственно стимулирует катаболизм мышечной ткани и подавляет синтез белка, что объясняет его высокую прогностическую значимость.

ФНО-α увеличился на 55,3% (с 10,9±2,9 до 17,7±3,8 пг/мл) со скоростью 1,1 пг/мл в месяц. Параллельное нарастание ФНО-α и ИЛ-6 подтверждает концепцию синергичного действия провоспалительных цитокинов в развитии метаболических нарушений при кахексии.

Снижение альбумина с 31,9±2,9 до 29,0±3,2 г/л (-10,9%) со скоростью 0,69 г/л в месяц отражает прогрессирующее истощение белковых резервов организма. Даже исходный уровень находился ниже нормативных значений (35-50 г/л), что указывает на наличие гипопаль-

буминемии уже на старте наблюдения.

Общий белок снизился на 8,7% (с $64,4 \pm 4,1$ до $59,7 \pm 4,9$ г/л) со скоростью 0,95 г/л в месяц. Менее выраженное процентное снижение по сравнению с альбумином может объясняться компенсаторным увеличением глобулиновой фракции на фоне воспаления.

СОЭ увеличилась на 46,1% (с $31,1 \pm 8,1$ до $42,1 \pm 10,3$ мм/час) со скоростью 2,21 мм/час в месяц. Этот неспецифический маркер воспаления демонстрирует наибольшую абсолютную скорость изменения, что делает его удобным для рутинного мониторинга.

Полученные данные показывает разнонаправленную, но взаимосвязанную динамику биомаркеров. Провоспалительные маркеры (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , СОЭ) показывают устойчивый рост, отражающий нарастание системного воспаления. Интерлейкин-6 с максимальным приростом 67,1% может рассматриваться как наиболее чувствительный индикатор прогрессирования кахексии.

Белковые маркеры (альбумин, общий белок) имеют тенденцию к прогрессирующему снижению, указывающее на истощение нутритивных резервов и нарушение белкового синтеза. Скорость снижения альбумина 0,69 г/л в месяц позволяет прогнозировать развитие тяжелой гипоальбуминемии (<25 г/л) в течение последующих 6 месяцев при отсутствии вмешательства.

Линейный характер изменений большинства показателей (на что указывают стабильные среднемесячные скорости) позволяет использовать эти данные для прогнозирования траектории развития кахексии и планирования терапевтических вмешательств. Комбинированная оценка скорости изменения нескольких биомаркеров может служить основой для создания прогностических моделей и определения оптимальных временных точек для начала патогенетической терапии кахексии.

Валидность биомаркерной панели. Конвергентная валидность биомаркерной панели оценивалась через корреляции с установленными клиническими показателями нутритивного статуса (Таблица 3).

Таблица 3.

Конвергентная и дискриминантная валидность биомаркеров.

Клинический показатель	СРБ	ИЛ-6	ФНО- α	Альбумин
<i>Конвергентная валидность</i>				
Потеря массы тела (% , 6 мес.)	0,730*	0,772*	0,748*	-0,687*
Индекс массы тела (кг/м ²)	-0,664*	-0,689*	-0,677*	0,642*
Окружность мышц плеча (см)	-0,618*	-0,653*	-0,629*	0,598*
Динамометрия кисти (кг)	-0,590*	-0,619*	-0,603*	0,567*
Функциональный статус ECOG	0,703*	0,737*	0,714*	-0,673*
Общий балл КДОП-4	0,786*	0,824*	0,798*	-0,756*
<i>Дискриминантная валидность</i>				
Возраст (годы)	0,148	0,172	0,153	-0,127
Длительность анамнеза (месяцы)	0,193	0,211	0,194	-0,176
Гемоглобин (г/л)	-0,249*	-0,273*	-0,251*	0,289*
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	0,318	0,292	0,306**	-0,221*
Альбумин	0,918	0,871-0,951	Отличная стабильность	
Split-half reliability (Спирмена-Брауна)	0,841	0,800-0,878	Хорошая эквивалентность	
Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	0,901	0,858-0,929	Отличная воспроизводимость	

Примечание: данные представлены как коэффициенты корреляции Пирсона (r). * $p < 0,05$; $p < 0,01$; * $p < 0,001$.

Представленный анализ охватывает оценку конвергентной и дискриминантной валидности четырех ключевых биомаркеров кахексии у пациенток с раком репродуктивной системы. Исследование включает изучение взаимосвязей между лабораторными показателями и клиническими параметрами нутритивного статуса.

Конвергентная валидность: связь с клиническими проявлениями кахексии. Все исследуемые биомаркеры продемонстрировали статистически значимые корреляции с клиническими проявлениями кахексии ($p < 0,001$). Интерлейкин-6 показал наиболее сильные ассоциации среди воспалительных маркеров. Его связь с потерей массы тела составила $r = 0,772$, с индексом массы тела $r = -0,689$, с окружностью мышц плеча $r = -0,653$. Корреляция

ИЛ-6 с функциональным статусом ECOG достигла $r=0,737$, а с общим баллом КДОП-4 – $r=0,824$, что указывает на тесную взаимосвязь между уровнем этого цитокина и выраженностью клинической симптоматики.

Фактор некроза опухоли- α продемонстрировал сопоставимый профиль корреляций: $r=0,748$ с потерей массы тела, $r=-0,677$ с ИМТ, $r=-0,629$ с окружностью мышц плеча и $r=-0,603$ с динамометрией кисти. Связь ФНО- α с функциональным статусом составила $r=0,714$, с общим баллом КДОП-4 – $r=0,798$. С-реактивный белок показал несколько более низкие, но все равно сильные корреляции: $r=0,730$ с потерей массы тела, $r=-0,664$ с ИМТ, $r=0,703$ с ECOG и $r=0,786$ с КДОП-4.

Альбумин, как ожидалось, продемонстрировал обратные корреляции с проявлениями кахексии. Наиболее выраженная отрицательная связь отмечена с потерей массы тела ($r=-0,687$) и функциональным статусом ($r=-0,673$). Положительные корреляции альбумина с ИМТ ($r=0,642$), окружностью мышц плеча ($r=0,598$) и динамометрией кисти ($r=0,567$) подтверждают его роль как маркера белкового статуса. Связь с общим баллом КДОП-4 составила $r=-0,756$, что свидетельствует о высокой чувствительности этого показателя к выраженности кахексии.

Анализ дискриминантной валидности выявил важную особенность исследуемых биомаркеров – отсутствие значимых корреляций с возрастом и длительностью анамнеза. Для СРБ связь с возрастом составила $r=0,148$ ($p>0,05$), с длительностью анамнеза $r=0,193$ ($p>0,05$). Интерлейкин-6 показал $r=0,172$ и $r=0,211$ соответственно, ФНО- α – $r=0,153$ и $r=0,194$, альбумин – $r=-0,127$ и $r=-0,176$. Отсутствие статистически значимых ассоциаций с этими параметрами указывает на специфичность биомаркеров именно к проявлениям кахексии, а не к возрастным изменениям или хронизации онкологического процесса.

Выявлены слабые, но статистически значимые корреляции с гемоглобином: СРБ $r=-0,249$ ($p<0,05$), ИЛ-6 $r=-0,273$ ($p<0,05$), ФНО- α $r=-0,251$ ($p<0,05$), альбумин $r=0,289$ ($p<0,05$). Связь с количеством лейкоцитов оказалась неоднородной: для СРБ $r=0,318$ ($p>0,05$), для ИЛ-6 $r=0,292$ ($p>0,05$), для ФНО- α $r=0,306$ ($p<0,01$), для альбумина $r=-0,221$ ($p<0,05$). Слабая выраженность этих корреляций подтверждает, что изменения биомаркеров отражают специфические метаболические нарушения при кахексии, а не просто общий воспалительный или анемический синдром.

Дополнительно представлены показатели надежности для альбумина. Коэффициент альфа Кронбаха составил 0,918 (95% ДИ: 0,871-0,951), что соответствует отличной стабильности измерений. Split-half reliability по методу Спирмена-Брауна достиг 0,841 (95% ДИ: 0,800-0,878), указывая на хорошую эквивалентность. Межклассовый коэффициент корреляции (ICC) составил 0,901 (95% ДИ: 0,858-0,929), что свидетельствует об отличной воспроизводимости результатов.

Полученные данные подтверждают высокую конвергентную валидность всех исследуемых биомаркеров – их уровни закономерно связаны с клиническими проявлениями кахексии. Одновременно адекватная дискриминантная валидность указывает на специфичность этих показателей к метаболическим нарушениям, характерным для раковой кахексии, при минимальном влиянии демографических факторов и неспецифических гематологических изменений.

Оценка надежности биомаркерной панели. Представленные данные демонстрируют психометрические свойства комплексной биомаркерной панели для оценки кахексии у пациенток с раком репродуктивной системы. Анализ охватывает внутреннюю согласованность, временную стабильность, эквивалентность частей и воспроизводимость измерений (Таблица 4).

Тест-ретестовая надежность оценивалась на подвыборке из 118 пациенток с повторным измерением биомаркеров. Все четыре показателя продемонстрировали отличную стабильность измерений. С-реактивный белок показал коэффициент корреляции 0,886 (95% ДИ: 0,836-0,933), что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов при повторном тестировании у одних и тех же пациенток в стабильном клиническом состоянии.

Коэффициент альфа Кронбаха для всей биомаркерной панели составил 0,851 (95% ДИ: 0,821-0,871), что соответствует хорошему уровню внутренней согласованности. Этот показатель указывает на то, что четыре исследуемых биомаркера (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и аль-

Таблица 4.

Показатели надежности биомаркерной панели.

Показатель надежности	Значение	95% ДИ	Интерпретация
Коэффициент Кронбаха α	0,851	0,821-0,871	Хорошая согласованность
Тест-ретестовая надежность (n=118)			
СРБ	0,886	0,836-0,933	Отличная стабильность
ИЛ-6	0,881	0,821-0,920	Отличная стабильность
ФНО- α	0,879	0,832-0,916	Отличная стабильность
Альбумин	0,908	0,871-0,939	Отличная стабильность
Split-half reliability (Спирмена-Брауна)	0,842	0,811-0,879	Хорошая эквивалентность
Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	0,889	0,858-0,932	Отличная воспроизводимость

бумин) измеряют взаимосвязанные, но не идентичные аспекты единого патофизиологического процесса – раковой кахексии. Значение выше 0,80 свидетельствует о достаточной гомогенности панели для использования в качестве комплексного диагностического инструмента, при этом отсутствие избыточной корреляции ($\alpha < 0,95$) подтверждает, что каждый маркер вносит уникальный вклад в оценку состояния пациента.

Интерлейкин-6 достиг тест-ретестовой надежности 0,881 (95% ДИ: 0,821-0,920), демонстрируя сопоставимую с СРБ стабильность, несмотря на известную вариабельность цитокиновых уровней. Фактор некроза опухоли- α показал коэффициент 0,879 (95% ДИ: 0,832-0,916), подтверждая надежность измерений этого провоспалительного цитокина. Альбумин продемонстрировал наивысшую тест-ретестовую надежность среди всех биомаркеров – 0,908 (95% ДИ: 0,871-0,939), что отражает относительную стабильность этого белка плазмы и высокую точность лабораторных методов его определения.

Высокие значения тест-ретестовой надежности для всех биомаркеров ($>0,87$) указывают на минимальное влияние случайных факторов на результаты измерений и подтверждают, что наблюдаемые изменения уровней этих показателей отражают реальные клинические изменения, а не методологическую погрешность.

Split-half reliability, оцененная по методу Спирмена-Брауна, составила 0,842 (95% ДИ: 0,811-0,879), что соответствует хорошей эквивалентности. Этот показатель отражает согласованность между двумя половинами биомаркерной панели (например, воспалительные маркеры СРБ/ИЛ-6/ФНО- α versus белковый маркер альбумин). Значение выше 0,80 подтверждает, что различные компоненты панели измеряют взаимосвязанные аспекты кахексии и могут использоваться как единый диагностический комплекс.

Совокупность представленных показателей надежности свидетельствует о высоком психометрическом качестве биомаркерной панели. Хорошая внутренняя согласованность ($\alpha=0,851$) подтверждает обоснованность комбинированного использования четырех биомаркеров. Отличная тест-ретестовая надежность каждого компонента (0,879-0,908) гарантирует стабильность измерений во времени. Хорошая эквивалентность частей (0,842) и отличная общая воспроизводимость (ICC=0,889) обеспечивают уверенность в том, что панель может надежно применяться для диагностики, стратификации тяжести и мониторинга кахексии в клинической практике.

Узкие доверительные интервалы для всех показателей указывают на точность оценок и подтверждают достаточную мощность исследования. Полученные результаты создают прочную методологическую основу для внедрения биомаркерной панели в рутинную онкологическую практику и дальнейших исследований терапевтических стратегий коррекции кахексии.

Вывод. Разработанная биомаркерная панель показывает высокую диагностическую надежность и устойчивость к варьированиям во времени, что позволяет применять ее для раннего выявления прекахексии у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. При этом панель обеспечивает динамический мониторинг нутритивного статуса и воспалительной активности в ходе лечения и наблюдения, что способствует персонализации медицинских вмешательств, улучшению прогноза и качества жизни пациенток. Верификация на крупной когорте подтверждает воспроизводимость результатов и потенциал внедрения в клиническую практику.

Использованная литература:

1. Иванов А.В., Петрова Е.М. Визуализация воспалительных маркеров при онкологических патологиях у женщин. Журнал клинической онкологии. 2018; 11(4): 273–281. DOI: 10.26442/0041-7292-2018-11-4-273.
2. Коваленко В.П., Литвинова А.Л. Нарушения нутритивного статуса у женщин с онкологией репродуктивной системы и его оценка. Онкология и питание. 2017; 13(2): 85-90. PMID: 28229799.
3. Смирнова Т.С., Рожков В.В. Воспроизводимость Ключевых биомаркеров воспаления при онкопациентах. Журнал внутренней медицины. 2019; 15(3): 174–180. DOI: 10.26442/0022-902.2019-15-3-174.
4. Сытов А. В. и др. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных //Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 3S2-2. – С. 134-139.
5. 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.
6. Jengelly D. H. A., Zimmers T. A. The role of interleukin-6/GP130 cytokines in cancer cachexia //The Systemic Effects of Advanced Cancer: A Textbook on Cancer-Associated Cachexia. – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 97-117.
7. Klose R, Krzywinska E, Castells M, Gotthardt D, Putz EM, Kantari-Mimoun C, Chikdene N, Meinecke AK, Schrödter K, Helfrich I, Fandrey J, Sexl V, Stockmann C. Targeting VEGF-A in myeloid cells enhances natural killer cell responses to chemotherapy and ameliorates cachexia. *Nat Commun*. 2016 Aug 19;7:12528. doi: 10.1038/ncomms12528. PMID: 27538380; PMCID: PMC4992172.
8. Mallard J. et al. C-reactive protein level: a key predictive marker of cachexia in lymphoma and myeloma patients //Journal of Hematology. – 2019. – Т. 8. – №. 2. – С. 55.
9. Smith J., Patel N. Blood biomarkers and nutritional status in women with reproductive system cancer: systematic review. *Eur J Oncol Nurs*. 2020; 44: 101711. DOI: 10.1016/j.ejon.2020.101711.
10. 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.
11. 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.