

Горбунова Екатерина Александровна

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОИМПЕДАНСOMETРИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА**

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

3.1.6. Онкология и лучевая терапия (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре анатомии человека, на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ПО в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Медведева Надежда Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Зуков Руслан Александрович

Официальные оппоненты:

Гладкая Валентина Сергеевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова"; медико-психолого-социальный институт, кафедра общепрофессиональных дисциплин, профессор.

Израилов Роман Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", кафедра факультетской хирургии №2, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.013.02 при ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://krasgmu.ru>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г

Ученый секретарь совета
по защите докторских
и кандидатских диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Кочетова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Конституциональный подход к изучению здоровья человека известен со времен Гиппократов и, по-прежнему, актуален в наши дни. Во многих исследованиях показано, что предрасположенность человека к определенным болезням зависит от его конституциональных особенностей. Еще в 1931 году анатом и антрополог В.В. Бунак, один из основоположников советской антропологической школы, писал, что «... задачи, стоящие перед антропометрией в области клинической медицины, сложны и многообразны», и особенности телосложения человека важны в качестве диагностических и прогностических признаков различных заболеваний [Бунак В.В., 1931]. Индивидуальная оценка типа телосложения традиционно используется в медицине для характеристики физического развития человека, перспективна для поиска персонализированных подходов к профилактике и лечению различных заболеваний [Николаев В.Г. с соавт., 2013, 2015; Польской В.С. с соавт., 2019; Синдеева Л.В. с соавт., 2019].

Изменчивость биофизических свойств организма признана на сегодняшний день универсальным критерием общего состояния и определяется показателями физического развития человека [Медведева Н.Н. с соавт., 2019]. Морфофункциональные признаки характеризуются изменчивостью в течение жизни и зависят от ряда определенных факторов, закономерностей и подчиняются законам возрастной ступенчатости, наследственности, единства организма и среды. Залог успешного управления физическими качествами человека на благо здоровья возможен только в том случае, если предполагаемые закономерности научно обоснованы [Николаев В.Г. с соавт., 2015].

Взаимосвязи между морфотипом телосложения, компонентным составом тела и онкологическими заболеваниями в настоящее время изучены недостаточно.

Рак желудка – актуальная проблема онкологии. Ежегодно в мире диагностируется более миллиона новых случаев заболевания. Несмотря на достижения современной онкологии, рак желудка продолжает занимать 3 место в структуре общей смертности от злокачественных новообразований [Bray F. et al, 2018]. Одной из причин неудовлетворительного результата лечения рака желудка и неблагоприятного прогноза заболевания в нашей стране является диагностика заболевания на поздних стадиях. Отсутствие специфических симптомов рака желудка на ранних стадиях и эффективных программ скрининга, а также недостаточная онкологическая настороженность у врачей общей лечебной сети – основные факторы, объясняющие несвоевременную диагностику опухолей желудка [Necula L. et al, 2019; Miyahara R. et al, 2020; Huang H. et al, 2020].

К настоящему времени имеется прочный фундамент теоретического и практического материала, на котором основана неотъемлемая роль конституциональных особенностей физического развития в возникновении и течении патологических процессов в организме человека.

Изучение антропометрических и биоимпедансометрических показателей больных раком желудка представляет интерес с точки зрения практической медицины, так как полученные данные можно использовать в практическом здравоохранении на этапе формирования групп повышенного риска при проведении диспансеризации населения.

Степень разработанности темы исследования

Одним из значимых методов оценки состояния здоровья населения в норме и при патологических процессах является конституциональная анатомическая диагностика [Сакибаев К.Ш. с соавт., 2015]. Основа данного диссертационного исследования как теоретическая, так и методологическая базируется на результатах работы научной школы «Биомедицинская антропология», созданной В. Г. Николаевым, при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, приоритетным направлением которой являются исследования по биомедицинской антропологии и клинической анатомии. Соискателями и диссертантами Красноярского государственного медицинского университета

проведены исследования по изучению возрастных, половых, конституциональных и этнических особенностей физического развития населения, проживающего на территории Восточной Сибири, как здорового контингента, так и при различной патологии [Синдеева Л.В. с соавт., 2019].

Однако в современной медицинской литературе наблюдается дефицит научной информации относительно конституциональных особенностей физического развития больных раком желудка. Встречаются отдельные исследования, посвященные конституциональным особенностям течения гастрита и язвенной болезни, взаимосвязи между раком желудка и избыточной массой тела, ожирением, но полной и объективной картины конституционального подхода в изучении соматометрической и биоимпедансометрической характеристики больных раком желудка на данный момент не существует [Kim YM. et al, 2019; Kamarajah SK. et al, 2019; Liu AR. et al, 2021].

Антропометрические и биоимпедансометрические особенности больных раком желудка могут оказаться важными в качестве диагностических и прогностических факторов заболевания.

Для использования антропометрических и биоимпедансометрических данных в клинической практике необходимо собрать обширный научный материал, чему посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: изучение взаимосвязи антропометрических и биоимпедансометрических показателей с риском возникновения и характером течения рака желудка у больных разных морфотипов.

Задачи исследования

1. Осуществить антропометрическое и биоимпедансометрическое обследование больных раком желудка с последующим определением их морфотипа по J.M. Tanner [1951] и градацией по индексу массы тела (ИМТ) в сравнении со здоровым населением.

2. Провести биоимпедансометрическое обследование больных раком желудка в послеоперационном периоде (6-7 и 14 сутки), провести сравнительный анализ полученных показателей.

3. Определить сопряженность антропометрических и биоимпедансометрических параметров больных раком желудка с клинико-морфологическими показателями.

4. Идентифицировать предикторы развития рака желудка.

5. На основе идентифицированных показателей разработать математические модели прогнозирования риска развития рака желудка.

Научная новизна исследования

Впервые в процессе научно-исследовательской работы использован комплексный антропологический подход по изучению конституциональных особенностей физического развития больных раком желудка с математическим моделированием, что позволило идентифицировать антропометрические и биоимпедансометрические факторы повышенного риска развития рака желудка.

Впервые определен комплекс показателей физического развития человека, ассоциированных с раком желудка: габаритные размеры тела, соматометрические показатели, избыточная масса тела и ожирение, гинекоморфия и мезоморфия у женщин, инверсия пола у мужчин в сторону гинекоморфии.

Впервые определены показатели биоимпедансометрической характеристики больных раком желудка: преобладание абсолютных и относительных значений жирового компонента тела, низкие значения медианы абсолютной и относительной активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы, низкая интенсивность обменных процессов, низкие значениями фазового угла. В послеоперационном периоде наиболее ярко процессы катаболизма проявляются у мужчин-андроморфов и женщин-гинекоморфов.

Впервые показано, что мужчины и женщины гинекоморфного морфотипа характеризуются более тяжелым течением послеоперационного периода.

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику «Программа для прогнозирования рака желудка на основании данных антропометрического и биоимпедансометрического обследования», которая позволяет выявить дополнительные информативные предикторы развития рака желудка, которые могут быть оценены на первом этапе диспансеризации взрослого населения.

Получен патент на изобретение № 2706669 от 20.11.2019 "Способ прогнозирования послеоперационных осложнений после радикальных операций у больных раком желудка".

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявленные особенности физического развития больных раком желудка (антропометрические и биоимпедансометрические) используются в учебном процессе на кафедре анатомии человека ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в разделе дисциплины «Антропология» и на кафедре онкологии и лучевой терапии в разделе дисциплины «Первичная профилактика злокачественных новообразований».

2. Выявленные антропометрические и биоимпедансометрические предикторы рака желудка наряду с известными факторами риска развития заболевания включены в региональный компонент диспансеризации отдельных групп взрослого населения Красноярского края, что направлено на профилактику и выявление злокачественных новообразований желудка на ранних стадиях.

3. Получено свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021680144 от 07.12.2021 «Программа для прогнозирования рака желудка на основании данных антропометрического и биоимпедансометрического обследования».

4. Получен патент на изобретение № 2706669 от 20.11.2019 "Способ прогнозирования послеоперационных осложнений после радикальных операций у больных раком желудка".

5. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения диспансерного наблюдения и профилактики поликлиники КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

Положения, выносимы на защиту

1. Больные раком желудка имеют особенности значений габаритных размеров, антропометрических и биоимпедансометрических показателей, конституциональной принадлежности.

2. Основные клинико-морфологические параметры сопряжены с антропометрическими, биоимпедансометрическими показателями и морфотипом телосложения больных раком желудка.

3. Разработанные в ходе настоящего исследования регрессионные и дискриминантные модели с включением идентифицированных антропометрических и биоимпедансометрических предикторов развития заболевания обладают высокой диагностической точностью в предсказании развития рака желудка.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности исследования основана на данных антропометрического и биоимпедансометрического обследования 250 больных (из них 123 мужчины и 127 женщин) с верифицированным диагнозом рак желудка.

Для проведения сравнительного анализа в настоящей работе использованы результаты антропометрического и биоимпедансометрического обследования здоровых 221 мужчины и 267 женщин аналогичного возраста популяции Красноярского края [Синдеева Л.В, 2014].

Данные внесены в индивидуальные регистрационные карты, в электронную базу данных, представленные на проверку первичной документации. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ IBM SPSS, версии 21.0.

Диссертационная работа прошла экспертизу локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 72/2016 от 09.11.2016 года), локального этического комитета КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского

(протокол № 5 от 19.10.2016 года). Тема исследования утверждена на заседании проблемной комиссии "Морфология человека и животных" (протокол № 3 от 08.12.2016 г.).

Результаты диссертационного исследования доложены на XIX Всероссийском симпозиуме с международным участием "Сложные системы в экстремальных условиях" (Красноярск, 2018), I Съезде врачей первичного звена СФО, III Съезде врачей ВОП СФО "На передовой в белых халатах" (Красноярск, 2018), Всероссийской научно-практической конференции "Современные достижения онкологии в клинической практике" (Красноярск, 2018), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Современные достижения онкологии в клинической практике" (Красноярск, 2019), 86-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Актуальные вопросы современной медицины", посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск, 2019), международной конференции: III international scientific conference apitech - II- 2020 conference on applied physics, information technologies and engineering (Красноярск, 2020), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Современные достижения онкологии в клинической практике" (Красноярск, 2021), на конкурсе молодых ученых имени Е.А. Шкаповой «Лучшая работа в области экспериментальной и клинической онкологии» (Красноярск, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных статей, из которых 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в МБЦ (SCOPUS) – 1 статья. Получено свидетельство о госрегистрации программы для ЭВМ. Получен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация оформлена на 157 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 28 рисунками. Работа состоит из введения, 3 глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и 3 приложений. Список литературы состоит из 192 источников, из которых 80 отечественных и 112 работ иностранных авторов.

Личный вклад соискателя. В диссертационной работе автором лично разработан дизайн исследования, выполнено антропометрическое и биоимпедансометрическое обследование пациентов, осуществлен расчет индексов у больных раком желудка, создана электронная база данных, произведена статистическая обработка полученных результатов, анализ и интерпретация полученных данных. Согласно требованиям ВАК РФ представлены диссертация и автореферат.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Объект исследования – пациенты с раком желудка (РЖ). Набор материала осуществлялся на базе онкоабдоминального отделения КГБУЗ Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского (КККОД) с 2016 по 2018 годы. Обследовано 250 больных (из них 123 мужчины и 127 женщин) с верифицированным диагнозом РЖ.

Для сравнения показателей физического развития больных раком желудка использованы результаты антропометрического и биоимпедансометрического обследования здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста популяции Красноярского края, полученные д.м.н., доцентом, заведующей кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Л.В. Синдеевой [2014]. Материалы и методы исследования представлены на рисунке № 1.

Все 250 пациентов заполняли анкеты по выявлению факторов риска развития рака желудка. Вопросы были ориентированы на выявление клинических предикторов РЖ.

Клинические симптомы заболевания были выявлены у 230 (92,0%) обследуемых пациентов. Бессимптомное течение болезни было зарегистрировано у 20 (8,0%) пациентов. Болевой синдром или дискомфорт в эпигастральной области отмечали 168 (67,2%) пациентов,

проявления желудочной диспепсии –191 (76,4%), нарушение глотания/дисфагия – 23 (9,2%), отсутствие / снижение аппетита –134 (53,6%), снижение массы тела отметили 192 (76,8%) пациентов.

Антропометрическое обследование больных РЖ проводилось по методике В.В. Бунака (1931). У всех обследуемых больных РЖ определялись габаритные размеры (длина и масса тела), поперечный диаметр грудной клетки, ширина плеч и таза, обхват талии и бедер.

Для определения индекса массы тела (ИМТ) был использован индекс Кетле-II, значения которого были интерпретированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1997].

Для определения морфотипа телосложения использован индекс полового диморфизма J.M. Tanner [1951], который рассчитывался по формуле: $3 \times \text{биакромиальный диаметр (ширина плеч)} - \text{бикритальный диаметр (ширина таза)}$ с последующим определением морфотипа. У женщин индекс меньше 73,1 свидетельствовал о гинекоморфии, 73,1—82,1 — о мезоморфии, больше 82,1 — об андроморфии. У мужчин меньше 83,7 — о гинекоморфии, 83,7—93,1 — о мезоморфии, больше 93,1 — об андроморфии [Николаев В.Г., 2007]. Андроморфия у женщин и гинекоморфия у мужчин интерпретировались как инверсия в сторону противоположного пола.

Объективная оценка состава тела на основе электрических свойств организма проведена с использованием биоимпедансного анализа на аппаратно-программном комплексе ABC-01 «Медасс» (научно-технический центр «Медасс», г. Москва). Измерения проводились с частотой 50 кГц.

Данный прибор позволяет получить достоверную информацию о составе тела: жировая масса, нормированная по росту (кг), тощая масса (кг), активная клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы в процентах, скелетно-мышечная масса (кг), доля скелетно-мышечной массы в процентах, удельный основной обмен (ккал/кв.м./сутки), общая жидкость организма (кг), внеклеточная жидкость (кг). Указанные оценки представлены на фоне графических шкал нормальных значений признаков.

Аппарат также позволяет определить основной обмен (ккал/сутки) и величину фазового угла, которые характеризуют скорость обменных процессов, емкостные свойства биологических мембран и жизнеспособность тканей. Биоимпедансометрическое обследование проводили пациентам при поступлении в стационар, на 6-7-е сутки после операции и на 14-е сутки после операции.

Всем 250 (100%) пациентам были проведены различные объемы оперативного вмешательства. Радикальные хирургические операции выполнены в 77,6 % случаев (194 пациентам), из них гастрэктомии выполнены 67 пациентам (26,8%), субтотальная проксимальная резекция желудка – 31 пациенту (12,4%), субтотальная дистальная резекция – 94 пациентам (37,6%), экстирпация культи желудка – 2 пациентам (0,8%). Паллиативные операции выполнены 25 (10,0%) больным, эксплоративные операции – 31 (12,4%) больному.

Результаты гистологического исследования операционного материала распределились следующим образом: аденокарцинома различной степени дифференцировки выявлена у 191 (76,4%) пациента, перстневидно-клеточный рак – у 26 (10,4%), сочетание аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака – у 23(9,2%),недифференцированный РЖ – у 10 (4,0%).

По частоте локализации преобладали опухоли в антральном отделе и в теле желудка.

Статистическая обработка полученных данных. В настоящей работе статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы IBMSPSSStatistics, версии 21.0.

Описательная статистика результатов исследования для качественных величин представлена в виде абсолютных значений и процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Для определения нормальности распределения использованы критерии Шапиро-Франсиса, Колмогорова-Смирнова. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы (Me), Min и Max квартилей [LQ; UQ].

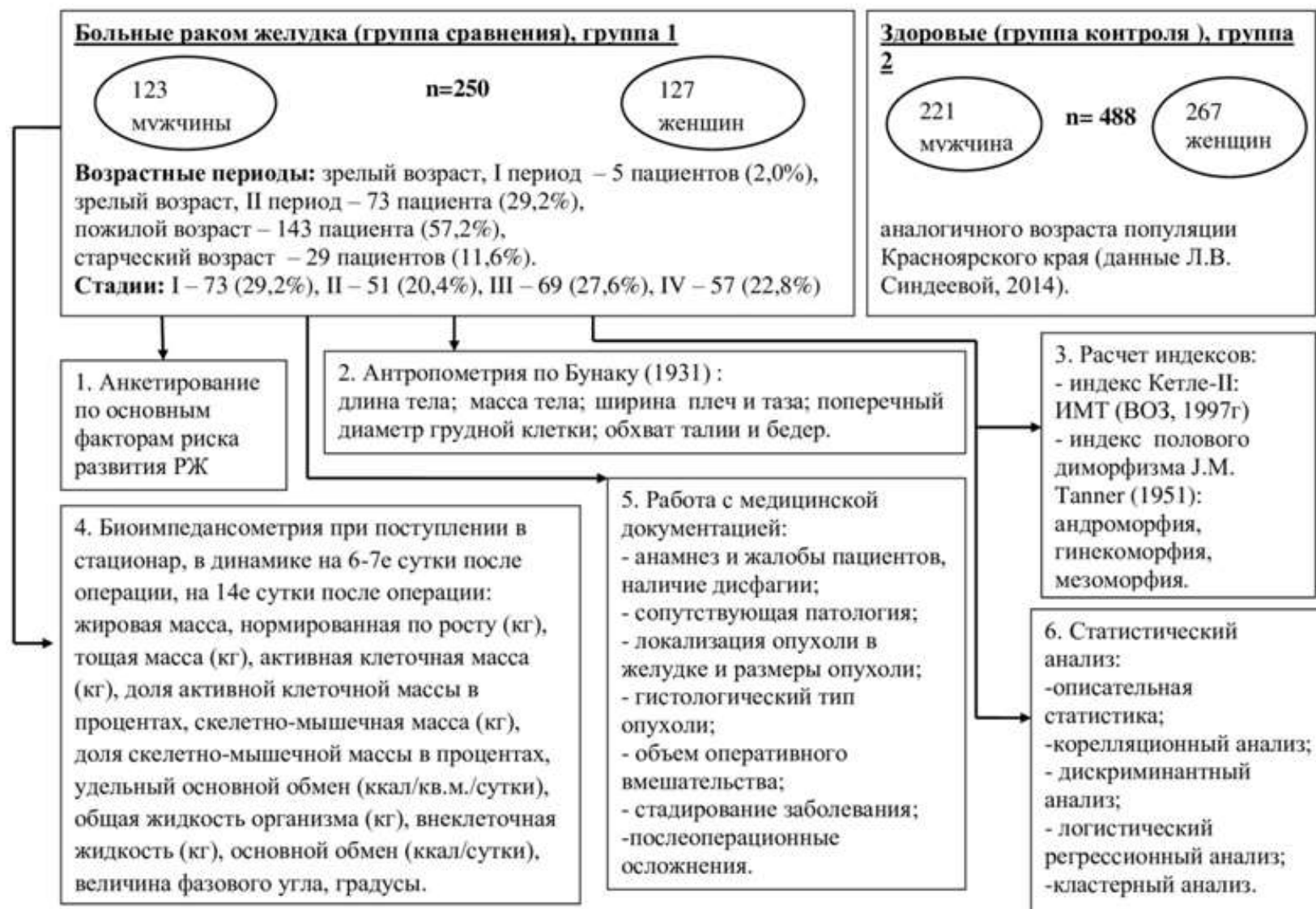


Рисунок 1 – Материалы и методы исследования

При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверка статистической значимости различий осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для сравнения зависимых групп в динамике использованы параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона.

При помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность оценивали значимость различий качественных и порядковых признаков в группах наблюдения. При ожидаемой частоте встречаемости признака 5 и менее в четырехпольных таблицах использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми определялись различия, начиная от $p < 0,05$.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками были использованы коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении переменных и коэффициент корреляции Спирмена при отсутствии нормального распределения переменных.

При определении набора антропометрических и биоимпедансометрических переменных, квалифицирующих пациентов в зависимости от наличия или отсутствия рака желудка, были использованы методы дискриминантного анализа и множественного логистического регрессионного анализа. Чувствительность и специфичность разработанных предиктивных моделей оценивалась при помощи ROC-анализа.

Также в работе применен метод упругих карт – метод понижения размерности многомерных данных, нелинейной кластеризации и их визуализации.

Результаты исследования и их обсуждение.

Антропометрические и биоимпедансометрические показатели пациентов с установленным диагнозом рак желудка. В конституциональной анатомии любые показатели в оценке физического развития больного организма являются информативными только в сопоставлении с аналогичными показателями здоровой когорты населения соответствующего пола и возраста.

Проведено сравнение антропометрических и биоимпедансометрических показателей мужчин больных РЖ (группа сравнения или 1) и здоровых мужчин (группа контроля или 2) (таблица 1, 2).

Таблица 1 – Данные сравнительного анализа антропометрических параметров и индексов больных раком желудка (группа 1, $n=123$) при поступлении в стационар и здоровых мужчин (группа 2, $n=221$)

Параметр	Группа 1 Me [LQ; UQ]	Группа 2 Me [LQ; UQ]	P
Длина тела, см	172,0 [167,0; 177,0]	169,0 [165,0; 174,5]	0,007
Масса тела, кг	76,0 [66,0; 85,0]	70,0 [67,5; 78,0]	0,001
Ширина плеч, см	36,0 [34,0; 38,0]	39,0 [36,4; 40,8]	0,001
Ширина таза, см	29,0 [27,0; 29,0]	30,7 [28,4; 32,9]	0,001
Поперечный диаметр грудной клетки, см	30,0 [28,0; 32,0]	32,0 [29,8; 33,9]	0,001
Обхват талии, см	94,0 [85,0; 103,0]	94,0 [85,0; 102,0]	0,458
Обхват бедер, см	98,2 [93,9; 101,6]	99,0 [94,1; 102,6]	0,328
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	26,1 [22,9; 29,0]	24,5 [22,0; 28,9]	0,003
Индекс полового диморфизма	80,0 [74,0; 86,0]	86,5 [79,8; 91,8]	0,001
Соотношение обхват талии/обхват бедер	0,95 [0,89; 1,01]	0,95 [0,90; 1,03]	0,298

Для мужчин с подтвержденным диагнозом рак желудка характерны более высокие значения длины и массы тела – 172,0 [167,0; 177,0] см и 76,0 [66,0; 85,0] кг соответственно при более низких значениях ширины плеч и ширины таза – 36,0 [34,0; 38,0] см и 29,0 [27,0; 29,0] см соответственно. У здоровых мужчин аналогичные показатели были равны 169,0 [165,0; 174,5] см – длина тела, 70,0 [67,5; 78,0] кг – масса тела, 39,0 [36,4; 40,8] см – ширина плеч, 30,7 [28,4; 32,9] см – ширина таза. Все различия были статистически значимы ($p=0,007$; $p=0,001$).

Соответственно значениям длины и массы тела, мужчины, страдающие раком желудка, имели значимо большие величины ИМТ – 26,1 [22,9; 29,0] $\text{кг}/\text{м}^2$, в то время, как в группе здоровых его медиана составила 24,5 [22,0; 28,9] $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,001$). Также больные мужчины характеризовались значимо меньшими значениями индекса полового диморфизма – 80,0 [74,0; 86,0] (у здоровых он составил 86,5 [79,8; 91,8] ($p=0,001$)).

В ходе анализа данных биоимпедансного анализа установлено, что мужчины, страдающие раком желудка, имели бóльшую жировую массу в сравнении с группой здоровых мужчин, как в абсолютных значениях – 15,5 [9,8; 22,2] кг, так и в процентах от массы тела – 22,4 [16,9; 26,1] %. В то же время аналогичные значения показателей мужчин группы контроля составили 13,6 [11,2; 20,5] кг и 19,4 [18,1; 25,1] % соответственно. Указанные различия были статистически значимы – $p=0,024$, $p=0,001$.

Тощая масса, определяемая методом биоимпедансометрии, у пациентов с раком желудка, напротив, была значимо меньше, чем в группе контроля.

Таблица 2 – Данные сравнительного анализа биоимпедансометрических параметров больных раком желудка (группа 1, $n=123$) при поступлении в стационар и здоровых мужчин (группа 2, $n=221$)

Параметр	Группа 1 Me [LQ; UQ]	Группа 2 Me [LQ; UQ]	P
Жировая масса, кг	15,5 [9,8; 22,2]	13,6 [11,2; 20,5]	0,024
Жировая масса, %	22,4 [16,9; 26,1]	19,4 [18,1; 25,1]	0,001
Тощая масса, кг	59,7 [53,8; 66,3]	61,4 [56,0; 63,7]	0,039
Тощая масса, %	78,6 [70,8; 87,2]	85,7 [80,3; 89,3]	0,001
Активная клеточная масса, кг	32,7 [28,8; 36,4]	32,1 [29,9; 34,8]	0,647
Активная клеточная масса, %	54,2 [51,0; 57,6]	55,4 [53,7; 57,8]	0,074
Скелетно-мышечная масса, кг	30,2 [27,4; 34,8]	31,8 [30,3; 35,2]	0,091
Скелетно-мышечная масса, %	50,4 [45,9; 54,8]	50,9 [48,8; 57,4]	0,067
Общая жидкость, кг	43,5 [38,9; 47,6]	42,7 [39,5; 45,2]	0,105
Общая жидкость, %	57,4 [51,0; 62,4]	56,5 [52,0; 63,9]	0,062
Уровень основного обмена, ккал	1645,0 [1524,0; 1760,0]	1629,0 [1558,0; 1710,0]	0,641
Фазовый угол, градус	6,08 [5,45; 6,82]	6,3 [6,0; 6,8]	0,001

Также в группе сравнения отмечены значимо низкие значения фазового угла – 6,08 [5,45; 6,82] градусов при сопоставлении результатов, полученных в группе контроля – 6,3 [6,0; 6,8] градусов ($p=0,001$).

Таким образом, для мужчин больных раком желудка, характерны: более высокие значения длины и массы тела в сравнении со здоровыми мужчинами, меньшие значения ширины плеч, таза и поперечного диаметра грудной клетки; бóльшая жировая масса, как абсолютная, так и относительная в процентах от массы тела; меньшие величины абсолютной и относительной тощей массы; низкие значения фазового угла.

Сравнительный анализ антропометрических параметров больных и здоровых женщин выявил, что здоровые женщины имели значимо бóльшую длину тела – 163,0 [159,0; 165,0] см при значимо меньшей массе тела – 64,0 [59,0; 79,0] кг (таблица 3). Соответственно медиана ИМТ здоровых женщин находилась в пределах общепринятых норм и составила 24,1 [22,6; 30,3]

кг/м², в то время как у пациенток с раком желудка медиана ИМТ превышала норму. Также статистически значимые отличия были выявлены по медиане ширины плеч: если у больных женщин медиана данного показателя составила 34,0 [32,0; 36,0] см, то у здорового контингента женщин – 32,0 [30,0; 34,7] см, что значимо меньше (p=0,001). Учитывая, что величина ширины плеч, вносит существенный вклад в формирование телосложения по тому или иному (мужскому или женскому) типу, женщины с установленным диагнозом рака желудка существенно отличались от здоровых по медиане индекса полового диморфизма – 74,0 [68,0; 78,0] и 67,0 [61,4; 74,0] соответственно (p=0,001).

Таблица 3 – Данные сравнительного анализа антропометрических параметров и индексов больных раком желудка (группа 1, n=127) при поступлении в стационар и здоровых женщин (группа 2, n=267)

Параметр	Группа 1 Me [LQ; UQ]	Группа 2 Me [LQ; UQ]	P
Длина тела, см	160,0 [156,0; 164,0]	163,0 [159,0; 165,0]	0,001
Масса тела, кг	69,0 [56,0; 79,0]	64,0 [59,0; 79,0]	0,001
Ширина плеч, см	34,0 [32,0; 36,0]	32,0 [30,0; 34,7]	0,001
Ширина таза, см	28,0 [26,0; 31,0]	29,0 [27,0; 30,5]	0,332
Поперечный диаметр грудной клетки, см	27,0 [25,0; 29,0]	28,0 [26,0; 30,3]	0,003
Обхват талии, см	87,0 [77,0; 96,0]	86,0 [75,0; 92,0]	0,014
Обхват бедер, см	101,3 [97,9; 107,9]	102,2 [97,8; 105,0]	0,123
ИМТ, кг/м ²	26,8 [22,7; 30,8]	24,1 [22,6; 30,3]	0,001
Индекс полового диморфизма	74,0 [68,0; 78,0]	67,0 [61,4; 74,0]	0,001
Соотношение обхват талии/обхват бедер	0,85 [0,81; 0,91]	0,85 [0,80; 0,90]	0,652

Сравнение результатов биоимпедансного анализа состава тела также выявило значимые межгрупповые различия (таблица 4). Жировая масса в группе сравнения, как в абсолютных числах, так и в процентах от массы тела, была значимо выше. В группе контроля указанный показатель составил 19,7 [17,0; 30,2] кг (p=0,009) и 28,7 [25,1; 34,8] % (p=0,002).

Таблица 4 – Данные сравнительного анализа биоимпедансометрических параметров больных раком желудка (группа 1, n=127) при поступлении в стационар и здоровых женщин (группа 2, n=267)

Параметр	Группа 1 Me [LQ; UQ]	Группа 2 Me [LQ; UQ]	P
Жировая масса, кг	22,6 [13,0; 29,3]	19,7 [17,0; 30,2]	0,009
Жировая масса, %	31,9 [24,9; 35,8]	28,7 [25,1; 34,8]	0,002
Тощая масса, кг	45,2 [42,1; 51,4]	48,3 [44,4; 52,3]	0,001
Тощая масса, %	66,4 [61,7; 69,5]	65,8 [60,8; 68,7]	0,089
Активная клеточная масса, кг	24,1 [20,9; 26,4]	27,8 [24,7; 30,8]	0,001
Активная клеточная масса, %	51,4 [48,0; 54,8]	57,9 [54,5; 60,9]	0,001
Скелетно-мышечная масса, кг	20,3 [17,8; 24,6]	25,0 [22,1; 28,9]	0,001
Скелетно-мышечная масса, %	43,1 [38,0; 47,2]	45,2 [42,1; 47,0]	0,024
Общая жидкость, кг	32,2 [30,7; 37,5]	35,4 [32,5; 38,3]	0,001
Общая жидкость, %	47,4 [40,1; 50,5]	45,5 [39,6; 51,2]	0,006
Уровень основного обмена, ккал	1377,0 [1277,0; 1463]	1496,0 [1395,0; 1591,0]	0,001
Фазовый угол, градус	5,65 [5,04; 6,16]	6,9 [6,1; 7,6]	0,001

Анализ тощей массы выявил различия только по абсолютным показателям. У больных женщин она была значимо меньше. Также у женщин группы сравнения установлены значимо меньшие значения медианы абсолютной и относительной активной клеточной массы. Аналогичный характер межгрупповых различий имела и скелетно-мышечная масса.

По данным биоимпедансометрии величина фазового угла у женщин в группе сравнения составила 5,65 [5,04; 6,16] градусов, в то время как в группе контроля он был значимо выше – 6,9 [6,1; 7,6] градусов ($p=0,001$).

Таким образом, для женщин больных раком желудка характерны: значимо меньшая длина тела при значимо большей массе тела в сравнении со здоровыми женщинами; большие значения ширины плеч, поперечного диаметра грудной клетки и обхвата талии; бóльшая жировая масса, как абсолютная, так и относительная в процентах от массы тела; значимо меньшие значения медианы абсолютной и относительной активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы и общей жидкости; низкие значения фазового угла.

На основании данных антропометрии было изучено частотное распределение типов полового диморфизма в обследованных группах мужчин и женщин (рисунок 2). Мужчины с диагнозом рак желудка характеризуются ярко выраженной инверсией полового диморфизма в сторону гинеко- и мезоморфии.

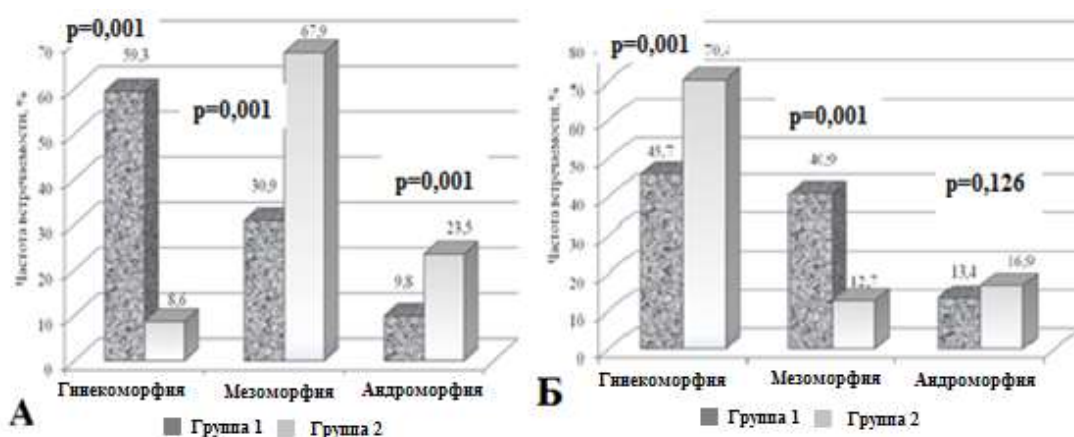


Рисунок 2 – Частота встречаемости типов полового диморфизма мужчин и женщин (группа 1 – больные раком желудка, группа 2 – здоровые), %: А – мужчины; Б – женщины

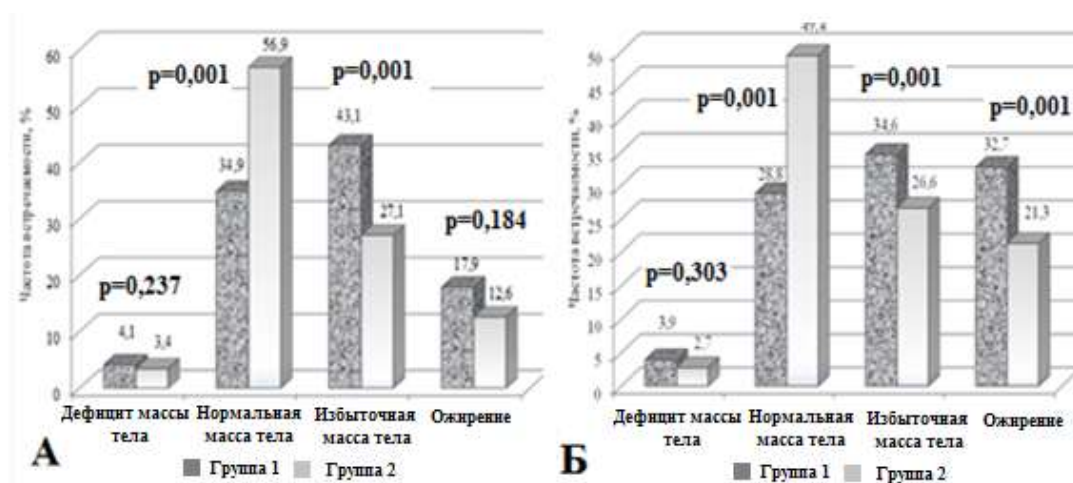


Рисунок 3 – Частотное распределение мужчин и женщин по группам в зависимости от величины ИМТ (группа 1 – больные раком желудка, группа 2 – здоровые), %: А – мужчины; Б – женщины

В группе женщин с раком желудка гинекоморфный и мезоморфный морфотипы выявлены у 45,7 % и 40,9 % пациенток соответственно. При этом в группе контроля существенно преобладал гинекоморфный морфотип – в 70,4 % случаев, а мезоморфия составила лишь 12,7 %. Андроморфный морфотип как среди больных, так и среди здоровых женщин выявлен с близкой частотой – 13,4 % и 16,9 % соответственно.

Оценка ИМТ показала значительное распространение избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с раком желудка (рисунок 3). У мужчин основной группы в 43,1 % случаев констатирована избыточная масса тела и в 17,9 % случаев выявлено ожирение. Как и у мужчин, в группе женщин, больных раком желудка, преобладали лица с избыточной массой тела (34,6 %) и ожирением (32,7 %).

Биоимпедансный анализ состава тела всем пациентам с диагнозом рак желудка проводился трехкратно: при поступлении в стационар и в послеоперационном периоде на 6-7-е и 14-е сутки после оперативного вмешательства. Из всех показателей биоимпедансометрии наибольший интерес вызывает динамика величин активной клеточной и скелетно-мышечной масс, как индикаторов процессов катаболизма и деградации мышечной ткани.

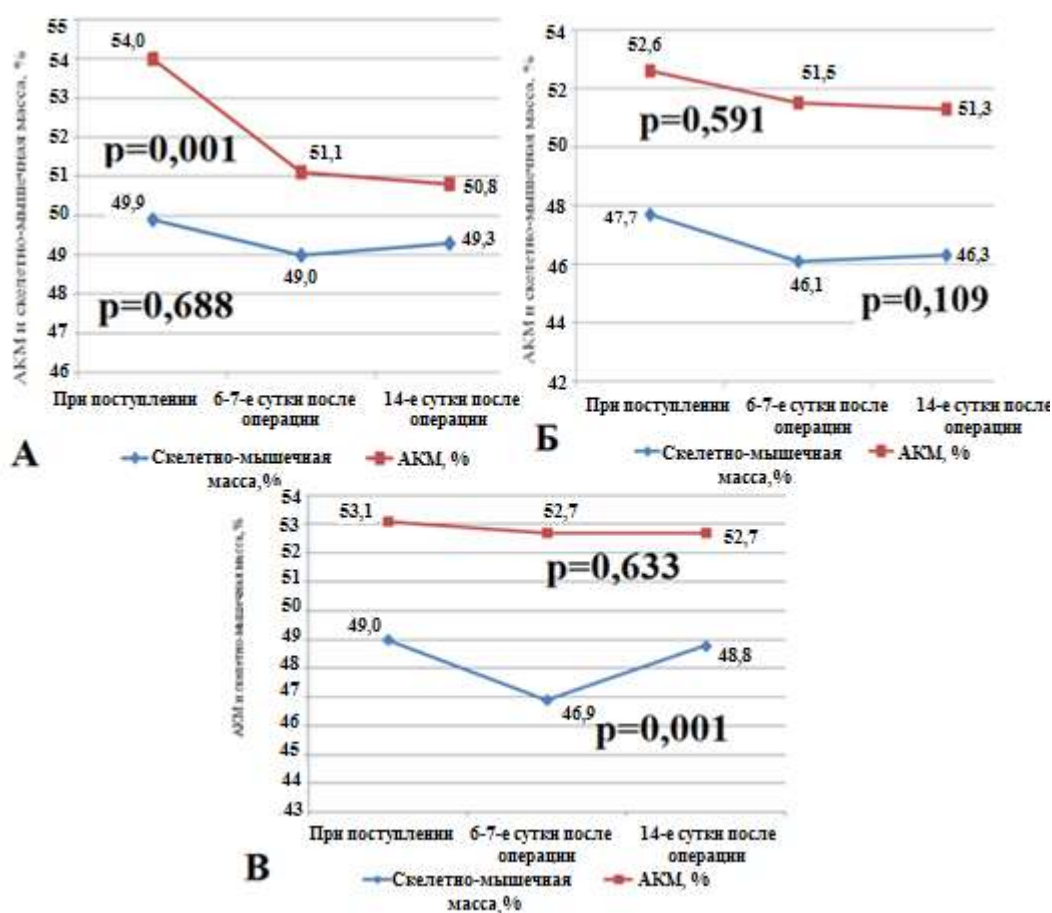


Рисунок 4 – Динамика относительной активной клеточной и скелетно-мышечной масс мужчин в послеоперационном периоде (до 14 дней): А – мужчины андроморфного морфотипа телосложения; Б – мужчины гинекоморфного морфотипа телосложения; В – мужчины мезоморфного морфотипа телосложения

В ходе работы было обнаружено, что интенсивность изменений относительных величин активной клеточной и скелетно-мышечной масс в послеоперационном периоде различна в зависимости от морфотипа. Мужчины андроморфного морфотипа характеризовались самой интенсивной динамикой снижения величины активной клеточной массы в сравнении с другими морфотипами. Данный показатель за первую неделю после оперативного вмешательства

уменьшился от 54,0 [51,9; 56,7] % до 51,1 [47,5; 53,6] % и в дальнейшем до 14 дня сохранялась тенденция к его снижению.

У мужчин гинекоморфного морфотипа в изменчивости активной клеточной и скелетно-мышечной масс не выявлено резких скачков и падений. У мужчин мезоморфного морфотипа относительный показатель активной клеточной массы в послеоперационном периоде оставался стабильным как на 6-7 день после операции, так и на 14 день. Также для мужчин-мезоморфов характерно снижение относительной скелетно-мышечной массы от 49,0 [46,8; 52,3] % до 46,9 [43,0; 48,8] % на 6-7 день после операции и возвращение ее к исходному уровню по прошествии двух недель после вмешательства (рисунок4).

На рисунке 5 представлена изменчивость относительной активной клеточной и относительной скелетно-мышечной масс у женщин различных морфотипов телосложения в послеоперационном периоде.

Исходное содержание активной клеточной массы у женщин гинекоморфного морфотипа телосложения составило 48,7 [44,6; 53,3] %. На 6-7 день после хирургического вмешательства доля ее уменьшилась до 45,1 [41,6; 48,3] %. В последующие дни относительная активная клеточная масса продолжала уменьшаться и на 14-й день после операции составляла 43,1 [40,5; 46,2] %. Общая потеря активной клеточной массы в послеоперационном периоде у женщин гинекоморфного морфотипа составила 5,6 %.

Аналогичный характер носила изменчивость относительной скелетно-мышечной массы. Уменьшение ее доли отмечалось на протяжении всего послеоперационного периода. Если до операции относительная скелетно-мышечная масса составляла 40,8 [35,9; 43,3] %, на 6-7 день – 38,2 [34,0; 41,6] %, то на 14-й день уменьшалась до 36,3 [33,1; 39,4] %.

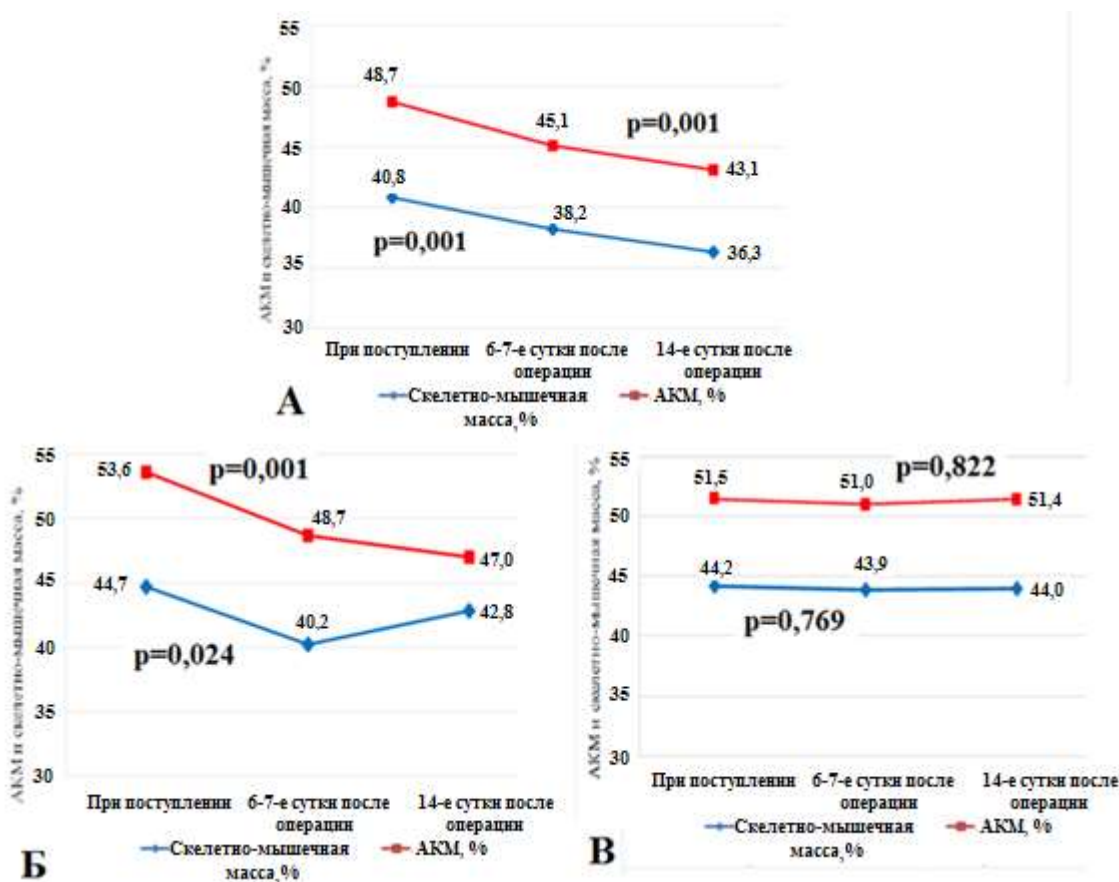


Рисунок 5 – Динамика относительной активной клеточной и скелетно-мышечной масс женщин в послеоперационном периоде (до 14 дней): А – женщины гинекоморфного морфотипа телосложения; Б – женщины андроморфного морфотипа телосложения; В – женщины мезоморфного морфотипа телосложения

Исходный уровень относительной активной клеточной массы у данной группы женщин андроморфного морфотипа составлял 53,6 [49,7; 56,8] %. В послеоперационном периоде данный показатель неуклонно снижался и через 6-7 дней ее уровень был равен 48,8 [45,0; 53,6] %. Через 14 дней доля активной клеточной массы женщин-андроморфов составляла 47,0 [43,7; 51,5] %. Таким образом, общая потеря относительного содержания активной клеточной массы составила 6,6 %.

Относительная скелетно-мышечная масса женщин андроморфного морфотипа в послеоперационном периоде также уменьшалась – от исходного уровня, равного 44,7 [41,0; 47,1] % до 40,2 [37,7; 42,9] % на 6-7 день после операции. Однако на 14-й день отмечалось некоторое восстановление содержания скелетно-мышечной массы до 42,8 [40,5; 46,4] %.

По процентному содержанию относительной активной клеточной массы и относительной скелетно-мышечной массы до операции женщины мезоморфного морфотипа занимали промежуточное положение между андроморфным и гинекоморфным морфотипами – 51,5 [47,1; 54,2] %. Однако ни на 6-7 день после оперативного вмешательства, ни на 14-й день, проведенный биоимпедансный анализ не показал статистически значимого снижения доли активной клеточной массы (рисунок 5), что указывает на благоприятное течение послеоперационного периода.

Исследование показало, что динамика фазового угла импеданса в послеоперационном периоде у мужчин и женщин, страдающих раком желудка, существенно различается в зависимости от морфотипа (рисунок 6).

На 6-7 сутки после оперативного вмешательства у мужчин андроморфного морфотипа отмечалось резкое снижение фазового угла на 21,3 % от исходного уровня до 5,1 [4,85; 5,29] градусов ($p=0,001$).

Мужчины гинекоморфного морфотипа также характеризовались снижением величины фазового угла за первую неделю послеоперационного периода от 5,76 [5,58; 5,90] градусов до 5,09 [4,87; 5,22] градусов. Однако в сравнении с андроморфным морфотипом такое снижение величины фазового угла было менее интенсивным и составило 11,6 %.

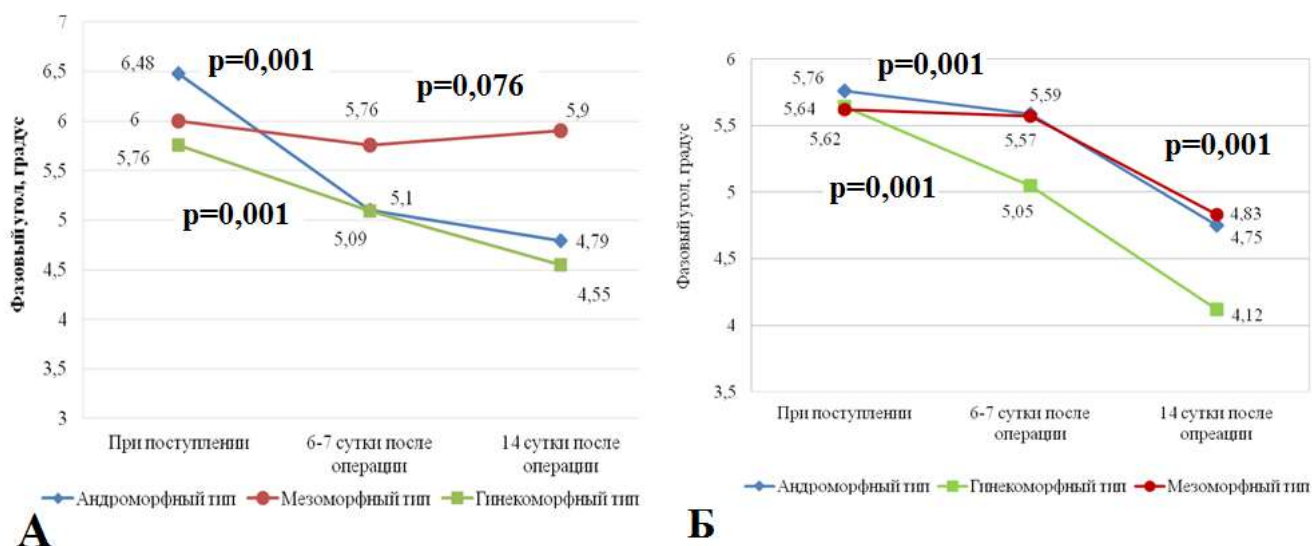


Рисунок 6 – Динамика фазового угла импеданса мужчин и женщин в послеоперационном периоде (до 14 дней) в зависимости от морфотипа: А – мужчины; Б – женщины

В последующие 7 дней послеоперационного периода величина фазового угла продолжала снижаться и достигла значений 4,79 [4,61; 4,92] градуса у мужчин андроморфного морфотипа и 4,55 [4,37; 4,64] градуса у мужчин гинекоморфного морфотипа.

У мужчин мезоморфного морфотипа отмечена самая благоприятная динамика величины фазового угла в послеоперационном периоде. При исходном уровне фазового угла 6,0 [5,86; 6,22] градусов, послеоперационное снижение его на 6-7 сутки не превысило 4,0 % и составляло в этот период 5,76 [5,68; 5,91] градуса. На 14-е сутки после оперативного вмешательства у пациентов мезоморфного морфотипа отмечено увеличение фазового угла до 5,9 [5,81; 6,11] градусов, что близко к его исходному уровню.

Величина фазового угла значительно уменьшалась у представительниц всех морфотипов. Однако интенсивность регрессии данного биоэлектрического показателя была различной в зависимости от типа телосложения (рисунок 6). На 6-7 день послеоперационного периода у представительниц всех морфотипов выявлено снижение величины фазового угла, наиболее интенсивно выраженное снижение отмечено у женщин гинекоморфного морфотипа.

Клинические особенности течения рака желудка в зависимости от состава тела и морфотипа пациента. Проведен анализ ряда клинических показателей при раке желудка у мужчин и женщин во взаимосвязи с антропометрическими, биоимпедансометрическими параметрами и их морфотипом телосложения.

Наиболее агрессивные гистологические варианты рака желудка (перстневидноклеточный рак, перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы и недифференцированный рак) чаще диагностируется у пациентов гинекоморфного морфотипа (как у мужчин, так и у женщин).

Корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых корреляционных связей средней силы между размерами опухоли и некоторыми антропометрическими и биоимпедансометрическими параметрами. В группе мужчин выявлены обратные корреляционные связи размеров опухоли с величиной фазового угла ($r=-0,537$; $p=0,001$), активной клеточной массой ($r=-0,485$; $p=0,001$) и скелетно-мышечной массой ($r=-0,540$; $p=0,001$). Положительные корреляционные связи средней силы выявлены между размером опухоли и длиной тела ($r=0,483$; $p=0,001$), уровнем основного обмена ($r=0,522$; $p=0,001$) и содержанием жидкости в организме ($r=0,501$; $p=0,001$).

У женщин размер опухоли также имел обратные корреляционные связи с фазовым углом импеданса ($r=-0,645$; $p=0,001$), активной клеточной массой ($r=-0,485$; $p=0,001$) и скелетно-мышечной массой ($r=-0,429$; $p=0,001$). Прямые корреляционные связи средней силы обнаружены с массой тела ($r=0,415$; $p=0,001$) и уровнем основного обмена ($r=0,474$; $p=0,001$). Все вышеперечисленные корреляционные связи были статистически значимы ($p=0,001$).

Идентификация антропометрических и биоимпедансометрических предикторов рака желудка.

Выявление вышеописанных конституциональных особенностей развития рака желудка не решает задачи прогнозирования вероятности заболевания, т.е. выявления группы риска по развитию рака желудка. Прогнозирование вероятности развития заболевания целесообразно осуществлять с помощью методов множественного логистического регрессионного анализа и метода дискриминантного анализа.

С учетом данных, полученных при обследовании 344 пациентов мужского пола, была выстроена предиктивная регрессионная модель для пациентов с раком желудка на основании антропометрических и биоимпедансометрических данных

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(16,561 - 0,338x_1 - 0,112x_2 + 0,614x_3 - 0,011x_4 - 0,227x_5)}}$$

p – вероятность наличия рака желудка у мужчин,

x_1 - ширина плеч (см),

x_2 - обхват талии (см),

x_3 - тощая масса (кг),

x_4 - основной обмен (ккал),

x_5 - общая жидкость (кг).

Модель статистически значима ($p=0,001$) и согласована по Хосмеру-Лемешеву.

Исходя из указанной модели, коэффициент детерминации $R^2=0,463$, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами изменение переменной отклика на 46,3%. Рост вероятности наличия рака желудка возникает при увеличении показателя тощей массы и при снижении других показателей. При всем вышесказанном, данная модель обладает высокой специфичностью (предсказывает отсутствие рака желудка у мужчин, исходя из антропометрических и биоимпедансометрических параметров, в 89,6% случаев) и чувствительностью (точностью прогнозирования наличия рака желудка в 60,2%). Общий процент верных предсказаний развития болезни в результате составляет 79,1%.

Регрессионная модель, в которой представлены результаты прогнозирования наличия рака желудка, исходя из антропометрических и биоимпедансометрических параметров у 394 пациенток:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(5,834 + 0,200x_1 - 0,114x_2 - 0,059x_3 - 1,362x_4)}}$$

p – вероятность наличия рака желудка у женщин,

x_1 - ширина плеч (см),

x_2 - обхват талии (см),

x_3 - тощая масса (кг),

x_4 - основной обмен (ккал),

Модель так же согласована по Хосмеру-Лемешеву ($p=0,490$) и статистически значима ($p=0,011$). Для указанной модели коэффициент детерминации $R^2=0,461$, что демонстрирует статистически значимое объяснение данным предиктором изменение переменной отклика на 46,1%. С учетом этих данных, данная модель обладает весьма высокой специфичностью (предсказывает отсутствие рака желудка в 88,8% случаев) и чувствительностью (точностью прогнозирования наличия рака желудка у женщин в 55,1%). По итогам исследований общий процент верных предсказаний составляет 77,9%.

Согласно данным построения ROC-кривой предиктивной регрессионной модели рака желудка, составленной на основании антропометрических и биоимпедансометрических параметров, применяемых к пациентам мужского пола, показатель AUC составил $0,846 \pm 0,022$ (ДИ 95% 0,804-0,889; $p=0,001$), для женского пола $-0,854 \pm 0,019$ (ДИ 95% 0,816-0,891; $p=0,001$), что свидетельствует о высоком качестве моделей для прогнозирования наличия рака желудка у мужчин и женщин (рисунок 7).

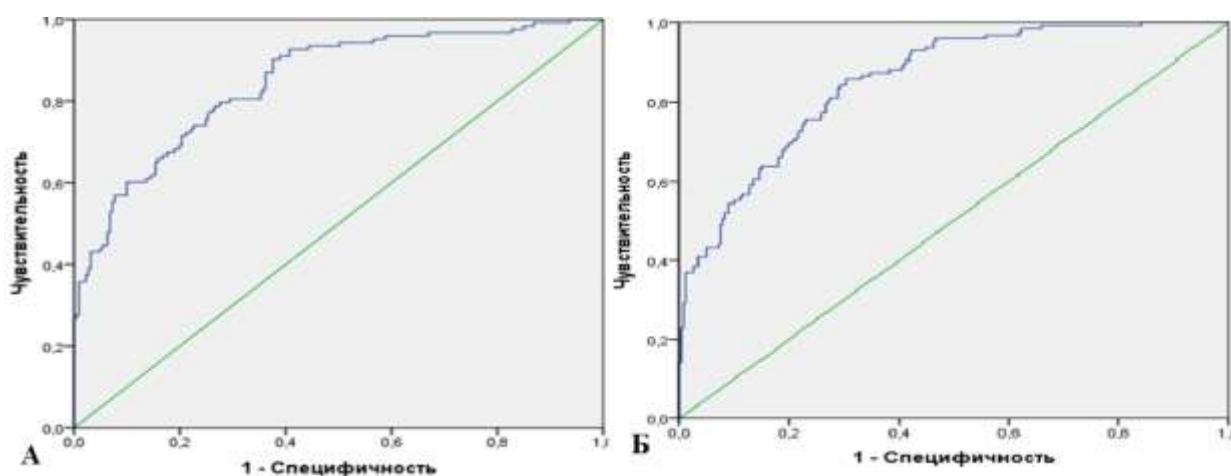


Рисунок 7 – ROC-кривая предиктивных регрессионных моделей рака желудка, составленных на основании антропометрических и биоимпедансометрических параметров: А – применяемых к представителям мужского пола; Б – применяемых к представителям женского пола

Для проведения процедуры дискриминантного анализа показателей, характерных для мужчин и женщин были выбраны классификационные признаки, которые имели наиболее значимую корреляцию с канонической дискриминантной функцией (таблица 5). Структурная матрица отражает меру корреляции дискриминантных переменных с канонической дискриминантной функцией, на основании которой были отобраны переменные, включенные в анализ.

Каноническая корреляция, характеризующая специфику соотношения дискриминирующей функции с представленными наблюдениями у мужчин, составляет 0,602, что объясняет 60,2% дисперсии исходных переменных. Лямбда Уилкса при характеристике канонической дискриминантной функции является статистически значимой и составляет 0,638 ($\chi^2=152,113$; $p=0,001$).

Каноническая корреляция, характеризующая специфику соотношения дискриминирующей функции и группами наблюдений у женщин, составляет 0,576, что объясняет 57,6% дисперсии исходной бинарной переменной. Лямбда Уилкса при характеристике канонической дискриминантной функции составляет 0,669 ($\chi^2=156,704$; $p=0,001$).

Таблица 5 – Нормированные коэффициенты канонических дискриминантных функций, составленные на основании антропометрических и биоимпедансометрических переменных среди пациентов мужского и женского пола

№	Признак	Функция	Структурная матрица	Функция	Структурная матрица
		Мужчины		Женщины	
1.	Ширина плеч, см	0,560	0,552	-0,485	-0,205
2.	Поперечный диаметр грудной клетки, см	0,252	0,301	0,262	0,229
3.	Обхват талии, см	0,378	0,217	-	-
4.	Соотношение обхватов талии/бедер	0,394	0,310	-0,200	-0,054
5.	Тощая масса, кг	-1,626	-0,202	-	-
6.	Общая жидкость, кг	0,743	-0,150	-	-
7.	Жировая масса (кг)	-	-	0,581	0,197
8.	Фазовый угол, градус	0,670	0,291	0,919	0,779

Матрицы ковариаций (дисперсий) в группах наблюдения статистически значительно отличались по критерию М. Бокса ($p=0,001$).

Коэффициенты линейных моделей дискриминантной функции, которые включают в себя признаки классификации, указывающие на принадлежность исследуемых пациентов мужского пола и женского пола к группе с наличием или отсутствием рака желудка, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Линейные модели дискриминантной функции для классификации по признаку наличия или отсутствия рака желудка среди мужчин и женщин

№	Признак	Наличие рака желудка у мужчин		Наличие рака желудка у женщин	
		Нет	Есть	Нет	Есть
1.	Ширина плеч, см	2,845	2,564	2,800	3,009
2.	Поперечный диаметр	3,612	3,475	1,818	1,697

	грудной клетки, см				
3.	Обхват талии, см	-1,515	-1,566	-	-
4.	Соотношение обхватов талии/бедер	363,414	354,712	154,466	158,430
5.	Тошная масса, кг	0,602	0,977	-	-
6.	Общая жидкость, кг	-0,556	-0,777	-	-
7.	Жировая масса, кг	-	-	-0,584	-0,658
8.	Фазовый угол, градус	12,739	11,600	5,670	4,462
9.	Константа	-265,114	-242,530	-150,051	-147,577

Согласно данным, указанным в таблице 6, линейная дискриминантная функция для отсутствия рака желудка у мужчин выглядит следующим образом:

$$D_1 = -265,114 + 2,845x_1 + 3,612x_2 - 1,515x_3 + 363,414x_4 + 0,602x_5 - 0,556x_6 + 12,739x_7$$

Линейная дискриминантная функция, характеризующая наличие рака желудка у мужчин:

$$D_2 = -242,530 + 2,5645x_1 + 3,475x_2 - 1,566x_3 + 354,712x_4 + 0,977x_5 - 0,777x_6 + 11,600x_7$$

D_1 и D_2 – линейные дискриминантные функции;

x_1 – Ширина плеч (см);

x_2 – Поперечный диаметр грудной клетки (см);

x_3 – Обхват талии (см);

x_4 – Соотношение обхватов талии/бедер;

x_5 – Тошная масса (кг);

x_6 – Общая жидкость (кг);

x_7 – Фазовый угол, градус.

Исходя из полученных дискриминантных функций, была составлена итоговая классификация наблюдений.

Следует обратить внимание на большую точность при прогнозировании отсутствия рака желудка (80,1%), в то время как прогнозы наличия рака желудка на основании выбранных классификационных признаков верны на 72,5%. Общий процент верных предсказаний составляет 77,3%. Согласно итогам построения ROC-кривой, показатель AUC составляет $0,859 \pm 0,021$ (ДИ 95% 0,819-0,900; $p=0,001$), что свидетельствует о высоком качестве прогностической модели (рисунок 8– А).

Линейная дискриминантная функция для отсутствия рака желудка у женщин описана следующим уравнением:

$$D_1 = -150,051 + 2,800x_1 + 1,818x_2 + 154,466x_3 - 0,584x_4 + 5,670x_5$$

Линейная дискриминантная функция, характеризующая наличие рака желудка у женщин:

$$D_2 = -147,577 + 3,009x_1 + 1,697x_2 + 158,430x_3 - 0,658x_4 + 4,462x_5$$

D_1 и D_2 – линейные дискриминантные функции;

x_1 – Ширина плеч (см);

x_2 – Поперечный диаметр грудной клетки (см);

x_3 – Соотношение обхватов талии/бедер;

x_4 – Жировая масса (кг);

x_5 – Фазовый угол, градус.

Данная модель обладает точностью предсказания отсутствия рака желудка, характеризующаяся в 73,8%, чувствительность модели составила 76,4%. Общий процент верных предсказаний составляет 74,6%. ROC-кривая демонстрирует высокое качество данной прогностической модели. Показатель AUC составил $0,856 \pm 0,019$ (ДИ 95% 0,819-0,894; $p=0,001$), что почти полностью соответствует аналогичным показателям для прогностической модели, составленной по результатам классификации с помощью дискриминантного анализа среди пациенток (рисунок 8 – Б).

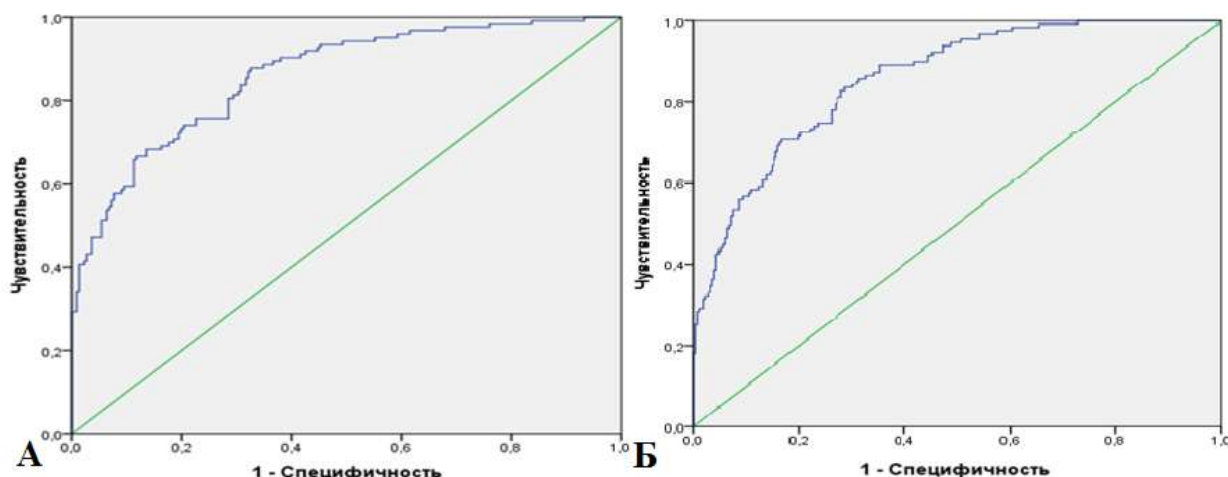


Рисунок 8 – ROC-кривая дискриминантной модели прогнозирования рака желудка, составленная на основании антропометрических и биоимпедансометрических параметров: А – для представителей мужского пола; Б – для представителей женского пола

Применение методов вариационной статистики, корреляционного анализа не выявило значимых связей между морфологическими показателями, частотой и характером развития послеоперационных осложнений. Однако применение кластерного анализа показало состоятельность концепции наличия конституциональных маркеров в развитии послеоперационных осложнений. В настоящей работе использовался метод упругих карт для кластеризации данных (выявления неоднородностей) и их визуализации.

В результате проведенного статистического анализа методом упругих карт, были выявлены 4 кластера (рисунок 9).

1-й кластер представлен лицами мужского пола с избыточной массой тела и ожирением, тогда как в 3-м кластере (мужчины) преобладают пациенты с нормальной – 51,7% и избыточной массой тела – 48,3%. Среди представительниц женского пола во 2-м кластере преобладают пациентки с нормальной массой тела – 56,3%, противоположные результаты по распределению пациенток с раком желудка представлены в 4-м и 3-м кластерах, преобладают женщины с избыточной массой тела и ожирением. По результатам обследования пациентов с дефицитом массы тела среди 250 пациентов больных раком желудка - 11 человек, однако методом упругих карт, в представленных четырех кластерах не выявлено ни одного пациента с дефицитом массы тела.

Согласно указанной формуле у больных раком желудка рассчитан индекс полового диморфизма J. M. Tanner. Среди обследуемых пациентов, которые составили 4 кластера, выявлено, что среди мужчин, составляющих первый кластер, преобладают пациенты, представители мезоморфного морфотипа телосложения. Среди мужчин в 3-м кластере преобладают пациенты, представители гинекоморфного морфотипа телосложения.

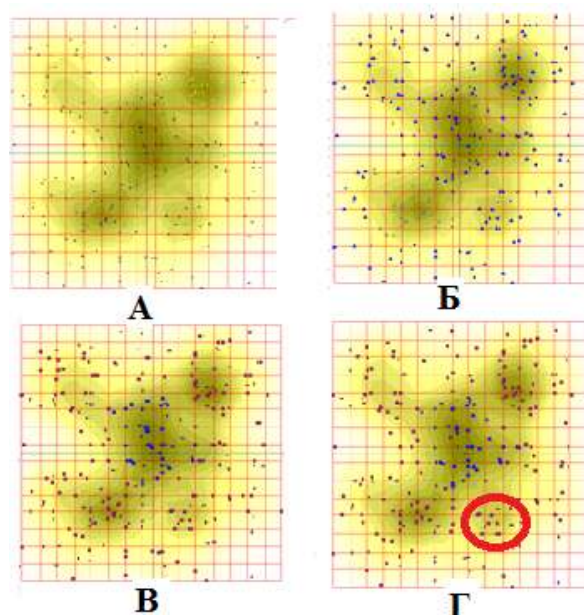


Рисунок 9 – Кластеризация больных РЖ методом упругих карт; карты показаны во внутренних координатах. А – кластер №1 (точки выделены желтым цветом), Б – кластер №2 (точки выделены белым цветом), В – кластер №3 (точки выделены синим цветом), Г – кластер №4 (выделен красным овалом).

Единственный мужчина во 2-м кластере также с инверсией пола. Классический морфотип телосложения, характерный для мужчин, выявлен в 1-м кластере всего у 2% пациентов и в 3-м кластере у 10,3% больных раком желудка. Среди представительниц женского пола во 2-м кластере преобладают пациентки, представительницы гинекоморфного морфотипа телосложения. Аналогичные данные получены при распределении пациенток 4-го кластера по индексу J.M. Tanner. Среди женщин, составляющих 3й кластер, большинство пациенток, представительницы андроморфного морфотипа телосложения, а также промежуточного, мезоморфного морфтипа телосложения.

Необходимо отметить, что наибольшее количество послеоперационных осложнений выявлено среди мужчин в 3-м кластере и у женщин 2-го кластера.

Таким образом, выявленные особенности телосложения и состава тела мужчин и женщин, страдающих раком желудка, подтверждают целесообразность конституционального подхода в онкологии. Данная концепция, подтвержденная результатами ROC-анализа и кластерного анализа, дает возможность индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия и расширяет прогностические возможности на стыке фундаментальных и клинических дисциплин.

ВЫВОДЫ

1. Для мужчин, больных раком желудка, характерны более высокие значения длины тела ($p=0,007$), избыточная масса тела и ожирение, меньшие величины абсолютной и относительной тощей массы ($p=0,039$, $p=0,001$), низкие значения фазового угла ($p=0,001$), преобладание представителей гинекоморфного морфотипа в сравнении со здоровыми мужчинами (53,9 % и 8,6 % соответственно).

2. Для женщин, больных раком желудка, характерны значимо меньшая длина тела ($p=0,001$), избыточная масса тела и ожирение, значимо меньшие значения абсолютной и относительной активной клеточной массы ($p=0,001$), скелетно-мышечной массы ($p=0,001$), общей жидкости ($p=0,006$), низкие значения фазового угла ($p=0,001$), преобладание представительниц гинекоморфного и мезоморфного морфотипов (45,7 % и 40,9 % соответственно) в сравнении со здоровым населением.

3. Для представителей мезоморфного морфотипа обоих полов, характерны стабильные показатели биоимпедансометрии (активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы, фазового угла) на 6-7-е и 14-е дни после оперативного вмешательства. Мужчины андроморфного и женщины гинекоморфного морфотипов телосложения характеризуются значимым снижением значений данных показателей до 14 дня после оперативного вмешательства, что свидетельствует об активации процессов катаболизма.

4. Наиболее агрессивные гистологические варианты рака желудка (перстневидноклеточный рак, перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы и недифференцированный рак) чаще диагностируются у пациентов гинекоморфного морфотипа (как у мужчин, так и у женщин). Ряд параметров состава тела, такие как фазовый угол, активная клеточная масса, тощая масса, скелетно-мышечная масса, уровень основного обмена имеют значимые корреляции средней силы с размером опухоли.

5. На основании ROC-анализа идентифицированы возможные антропометрические и биоимпедансометрические предикторы развития рака желудка. Для мужчин: ширина плеч, обхват талии, тощая масса, уровень основного обмена, общее содержание жидкости в организме, фазовый угол (регрессионная модель имеет специфичность 89,6%, чувствительность – 60,2%, общий процент верных предсказаний составляет – 79,1%, дискриминантная модель имеет специфичность – 80,1%, чувствительность – 72,5%, общий процент верных предсказаний составляет – 77,3%). Для женщин: ширина плеч, обхват талии, тощая масса, уровень основного обмена, фазовый угол (регрессионная модель имеет специфичность 88,8%, чувствительность – 55,1%, общий процент верных предсказаний составляет – 77,9%; дискриминантная модель имеет специфичность – 76,4%, чувствительность – 72,5%, общий процент верных предсказаний составляет – 74,6%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Индекс массы тела и индекс полового диморфизма, показатели биоимпедансометрии можно использовать в клинической практике на первом этапе диспансеризации взрослого населения. Мужчины представители гинекоморфного морфотипа, имеющие более высокие значения длины тела, избыточную массу тела и ожирение, меньшие величины абсолютной и относительной тощей массы, низкие значения фазового угла, более предрасположены к развитию рака желудка. Также более предрасположены к развитию рака желудка женщины представительницы гинекоморфного и мезоморфного морфотипов с значимо меньшей длиной тела, избыточной массой тела и ожирением, значимо меньшими значениями абсолютной и относительной активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы, общей жидкости, низкими значениями фазового угла.

2. «Программа для прогнозирования рака желудка на основании данных антропометрического и биоимпедансометрического обследования» обладает высокой диагностической точностью в предсказании развития заболевания и может быть использована при диспансеризации взрослого населения.

3. Факторами неблагоприятного течения послеоперационного периода необходимо считать морфотип телосложения и ИМТ. Наиболее склонны к развитию послеоперационных осложнений женщины гинекоморфного морфотипа телосложения, имеющие нормальную массу тела, наименьшие значения показателей биоимпедансометрии (тощей массы и активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы, основного обмена, общей жидкости, внеклеточной жидкости и величины фазового угла). Среди мужчин, предрасположенных к развитию послеоперационных осложнений, преобладают представители гинекоморфного морфотипа телосложения с нормальной и избыточной массой тела, имеющие наименьшие значения жировой массы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ

и приравненных к ним:

1. Боякова, Н. В. Использование показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови для прогнозирования послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка / Н. В. Боякова, **Е. А. Горбунова** // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 5(101). – С. 79-80.
2. **Горбунова, Е. А.** Соматометрические и индексные показатели в оценке физического статуса больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Н. Н. Медведева, Г. Н. Филькин // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2018. – Т. 3. – № 6. – С. 77-81.
3. Особенности физического развития больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Д. М. Гасанова, Г. Н. Филькин, Н. Н. Медведева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 104-108.
4. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели как диагностические предикторы у пациентов с раком желудка / **Е. А. Горбунова**, А. Р. Караханян, Я. А. Янкина [и др.] // Морфологические ведомости. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 18-24.
5. Advanced nonlinear statistics reveals the relations between anthropometry and bioimpedance of physique in post-surgery complications of the patients with gastric cancer / **Е. А. Gorbunova**, N. N. Medvedeva, R. A. Zukov, M. G. Sadovsky // Journal of Physics: Conference Series, Krasnoyarsk, Russian Federation, 25 сентября – 04.2020 года. – Krasnoyarsk, Russian Federation: Institute of Physics and IOP Publishing Limited, 2020. – P. 42018.
6. Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Г. Н. Филькин, Н. Н. Медведева, Р. А. Зуков // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 30-36.

Публикации в других изданиях:

1. **Горбунова, Е. А.** Маркеры физического статуса больных раком желудка / **Е. А. Горбунова** // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии : сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, Томск, 13 мая 2016 года. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2016. – С. 35-38.
2. **Горбунова, Е. А.** Оценка влияния нутритивной поддержки в послеоперационном периоде на развитие ранних послеоперационных осложнений у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова** // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии: сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, Томск, 27–28 апреля 2017 года / Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Томский государственный университет. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2017. – С. 37-39.
3. Боякова, Н. В. Оценка влияния оперативного лечения на активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных раком желудка / Н. В. Боякова, **Е. А. Горбунова** // Современные достижения онкологии в клинической практике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Красноярск, 25–26 мая 2017 года / Ответственный редактор А.А. Модестов. – Красноярск: Типография РПФ "СМиК", 2017. – С. 14-17.
4. Боякова, Н. В. Прогноз осложненного течения послеоперационного периода у больных РЖ: разработка математических моделей / Н. В. Боякова, Д. А. Медведев, **Е. А. Горбунова** // Современные достижения онкологии в клинической практике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Красноярск, 25–26 мая 2017 года / Ответственный редактор А.А. Модестов. – Красноярск: Типография РПФ "СМиК", 2017. – С. 18-22.

5. Параметры клеточного иммунитета больных раком желудка до и после хирургического лечения / **Е. А. Горбунова**, Н. В. Боякова, О. П. Боброва, Д. А. Медведев // Современные достижения онкологии в клинической практике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Красноярск, 25–26 мая 2017 года / Ответственный редактор А.А. Модестов. – Красноярск: Типография РПФ "СМиК", 2017. – С. 26-30.

6. **Горбунова, Е.А.** Особенности нутритивного статуса больных раком желудка / Р.А. Зуков, **Е.А. Горбунова** // Материалы IX Съезда онкологов России, 14-16 июня 2017 года – Уфа: Ассоциация онкологов России, 2017. – С. 75.

7. Комплексная оценка предоперационного нутритивного статуса у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Г. Н. Филькин, Д. А. Медведев [и др.] // Современные достижения онкологии в клинической практике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Красноярск, 25–26 мая 2017 года / Ответственный редактор А.А. Модестов. – Красноярск: Типография РПФ "СМиК", 2017. – С. 30-37.

8. Боякова, Н. В. Влияние хирургического лечения на показатели клеточного иммунитета у больных раком желудка / Н. В. Боякова, **Е. А. Горбунова**, Д. А. Медведев // Актуальные вопросы вакцинопрофилактики: Материалы краевой научно-практической конференции, Красноярск, 27 апреля 2017 года / Министерство здравоохранения Красноярского края; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю; КГАУ здравоохранения "Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД"; ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, 2017. – С. 18-22.

9. Боякова, Н. В. Особенности функциональной активности нейтрофилов крови у больных раком желудка / Н. В. Боякова, **Е. А. Горбунова** // Актуальные вопросы вакцинопрофилактики : Материалы краевой научно-практической конференции, Красноярск, 27 апреля 2017 года / Министерство здравоохранения Красноярского края; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю; КГАУ здравоохранения "Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД"; ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, 2017. – С. 14-17.

10. Особенности показателей фагоцитоза и хемилюминесцентного ответа нейтрофильных гранулоцитов у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Г. Н. Филькин, Н. В. Боякова [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника, Красноярск, 14–15 марта 2018 года. – Красноярск: тип. Версо, 2018. – С. 269-274.

11. Возможности математического моделирования в оценке течения послеоперационного периода у больных раком желудка / Н. В. Боякова, Г. Н. Филькин, **Е. А. Горбунова**, Д. А. Медведев // Актуальные вопросы современной хирургии : сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника, Красноярск, 14–15 марта 2018 года. – Красноярск: тип. Версо, 2018. – С. 254-261.

12. Оценка влияния предоперационной нутритивной поддержки на течение послеоперационного периода у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Д. М. Гасанова, А. Р. Караханян, Я. А. Янкина // Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития: Российская научно-практическая конференция, посвященная 40-летию

НИИ онкологии Томского НИМЦ: сборник материалов секции молодых ученых, Томск, 22–24 мая 2019 года. – Томск: Издательство Томского университета, 2019. – С. 66-69.

13. Оценка влияния энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, А. Р. Караханян, Г. Н. Филькин [и др.] // Современные достижения онкологии в клинической практике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Красноярск, 23–24 мая 2019 года / Ответственный редактор А.А. Модестов. – Красноярск: Типография РПФ "СМиК", 2019. – С. 13-22.

14. **Горбунова, Е.А.** Антропометрические показатели в системе маркеров физического статуса больных раком желудка / **Е.А. Горбунова** // Материалы 86-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Актуальные вопросы современной медицины", посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета. – Иркутск: РИО ИНЦХТ, 2019. – С. 585-586.

15. Взаимосвязь антропометрических и биоимпедансометрических показателей физического развития с послеоперационными осложнениями у больных раком желудка / **Е. А. Горбунова**, Н. Н. Медведева, М. Г. Садовский, Р. А. Зуков // Моделирование неравновесных систем - 2020: Материалы XXIII Всероссийского семинара, Красноярск, 02–04 октября 2020 года. – Красноярск: Институт вычислительного моделирования Сибирского отделения Российской академии наук, 2020. – С. 31-39.

16. **Горбунова, Е. А.** Антропометрические и биоимпедансометрические показатели - предикторы повышенного риска развития рака желудка / **Е. А. Горбунова** // Современные достижения онкологии в клинической практике: сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию онкологической службы Красноярского края, Красноярск, 26–28 мая 2021 года. – Красноярск: РПФ «СМиК», 2021. – С. 33-37.

Патенты РФ:

1. Патент № 2706696 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений после радикальных операций у больных раком желудка : № 2019104827 : заявл. 20.02.2019 : опубл. 20.11.2019 / Н. В. Боякова, Р. А. Зуков, **Е. А. Горбунова**, Э. В. Семенов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021680144 Российская Федерация. Программа для прогнозирования рака желудка на основании данных антропометрического и биоимпедансометрического обследования : № 2021669485 : заявл. 02.12.2021 : опубл. 07.12.2021 / **Е. А. Горбунова**, Э. В. Семенов, Р. А. Зуков, Н. Н. Медведева ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.