

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.24-002-052:615.33-07

МПК: А61В10/00, G01N33/48, А 61К31/542

Бекишева Айжан Танирбергеновна

**УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ГАСТРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА В РАННИЕ И
ПОЗДНИЕ СРОКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

6М110100 – «Медицина»

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицины

Научный руководитель: д.м.н., профессор Макишев А.К.

Официальный оппонент: к.м.н. Сакташев Б.Ш.

Астана 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	8
ВВЕДЕНИЕ	10
Актуальность	10
Цель исследования	12
Задачи исследования	12
Объект и предмет исследования	12
Методы исследования	12
Научная новизна	13
Практическая значимость	13
Положения, выносимые на защиту	13
Объёма и структура диссертации	13
Апробации диссертации	13
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...	14
1.1 Эпидемиологические аспекты рака желудка	14
1.2 Основные проблемы реабилитационного периода после гастрэктомии	15
1.3 Методы коррекции последствий гастрэктомии	18
1.4 Качество жизни пациентов после гастрэктомии	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1 Клиническая характеристика пациентов	25
2.2 Оценка нутритивного статуса	28
2.3 Оценка показателей анализа крови	30
2.4 Методы диагностики демпинг - синдрома	31
2.5 Оценка качества жизни	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	34
3.1 Общая характеристика осложнений, возникших после гастрэктомии	34
3.2 Результаты коррекции нутритивной недостаточности	35
3.3 Результаты коррекции В12-дефицитной анемии у пациентов после гастрэктомии	42
3.4 Результаты лечения демпинг - синдрома у пациентов после гастрэктомии	44
3.5 Динамика показателей качества жизни пациентов после гастрэктомии на фоне реабилитационных мероприятий	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	55
ВЫВОДЫ	62

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	63
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	64
ПРИЛОЖЕНИЯ	71

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы
(утверждена постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366)
2. Государственная программа развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2020 годы, Астана 2016 г.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Сипинг - прием энтеральных смесей через трубочку небольшими глотками

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

РЖ	–	рак желудка
КЖ	–	качество жизни
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
Hb	–	гемоглобин
EORTC	–	Европейская организация по исследованию
EORTC QLQ C30	–	Анкета Европейской организации по исследованию лечения рака (30 модуль)
EORTC QLQ C22	–	Анкета Европейской организации по исследованию лечения рака (22 модуль)
РКИ	–	рандомизированное клиническое Исследование
ФГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
MCV	–	средний объем эритроцита
TSAT	–	коэффициент насыщения трансферина
KPP	–	колоректальный рак
FACT- G	–	анкета по функциональной оценке химиотерапии
RSQL	–	Роттердамская шкала оценки КЖ
CARES-SF	–	оценка реабилитации после специального лечения рака различных локализации
CO	–	систематический обзор
MT	–	масса тела
ИМТ	–	индекс массы тела
ESPEN	–	Европейское общество парентерального и энтерального питания
ESMO	–	Европейское общество медицинской онкологии
Шкала ECOG	–	Шкала Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака
Valid	–	валидность
Missing	–	выбывшие участники
Mean	–	арифметическая средняя с десятичными значениями
Median	–	медиана значений
Mode	–	мода
SD (Standard deviation)	–	стандартная девиация
Variance	–	дисперсия
Range	–	размах
Minimum	–	минимальное значение ряда
Maximum	–	максимальное значение ряда
Q1; Q3	–	интерквартильные значения

ОЗС	–	общий статус здоровья
ФФ	–	физическое функционирование
РФ	–	ролевое функционирование
ЭФ	–	эмоциональное функционирование
КФ	–	когнитивное функционирование
СФ	–	социальное функционирование

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица	1	Классификация болезней оперированного желудка (Г.Р. Аскерханов и соавт., 1998)	16
Таблица	2	Классификация патологических синдромов, возникающих после гастрэктомии.....	17
Таблица	3	Распределение пациентов по возрасту.....	27
Таблица	4	Показатели ИМТ.....	28
Таблица	5	Критерии изменения веса	29
Таблица	6	Значение шкалы ECOG	29
Таблица	7	Показатели высокого риска нутритивной недостаточности	30
Таблица	8	Симптомы демпинг-синдрома по шкале Sigstad	32
Таблица	9	Характеристика опросника EORTC QLQC30/C22 по оценке КЖ у пациентов с диагнозом РЖ.	33
Таблица	10	Распространенность осложнений после гастрэктомии у мужчин и женщин	35
Таблица	11	Показатели нутритивного статуса пациентов с нутритивной недостаточностью в течение 12 месяцев...	35
Таблица	12	Основные параметры нутритивного статуса до и после нутритивной коррекции	38
Таблица	13	Основные показатели В12-дефицитной анемии на разных этапах лечения.....	43
Таблица	14	Клинические проявления демпинг - синдрома у пациентов после гастрэктомии.....	44
Таблица	15	Показатели уровня серотонина в крови у пациентов с демпинг синдромом.....	45
Таблица	16	Динамика клинических проявлений демпинг - синдрома.....	46

Таблица	17	Параметры провокационного теста до и после лечения демпинг - синдрома	47
Таблица	18	Уровень серотонина в крови до и после лечения демпинг синдрома.....	47
Таблица	19	Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 3 месяца после операции.....	49
Таблица	20	Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 6 месяца после операции ..	51
Таблица	21	Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 12 месяца после операции .	52
Таблица	22	Данные корреляционного анализа показателей КЖ и веса больных (3 после гастрэктомии)	54
Таблица	23	Данные корреляционного анализа показателей КЖ и веса больных (12 после гастрэктомии)	54
Рисунок	1	Дизайн исследования	26
Рисунок	2	Распределение пациентов по полу	27
Рисунок	3	Распределение пациентов по стадиям рака желудка ...	28
Рисунок	4	Распределение пациентов по осложнениям после гастрэктомии	34
Рисунок	5	Алгоритм нутритивной поддержки.....	36
Рисунок	6	Динамика ИМТ в течение 12 месяцев после гастрэктомии.....	39
Рисунок	7	Динамика уровня общего белка и альбумина в течение 12 месяцев после гастрэктомии.....	40
Рисунок	8	Динамика шкалы EGOС в течение 12 месяцев после гастрэктомии.....	40
Рисунок	9	Процент увеличения массы тела пациентов в течение 12 месяцев после гастрэктомии.....	41
Рисунок	10	Динамика увеличения веса пациентов в течение 12 месяцев после гастрэктомии	42

Рисунок 11	Динамика показателей функциональной шкалы качества жизни анкеты EORTC QLQ C30/C22.....	53
Рисунок 12	Динамика показателей симптоматической шкалы качества жизни анкеты EORTC QLQ C30/C22.....	53

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Вопросы хирургического лечения рака желудка были предметом дискуссий на протяжении более ста лет. В своих научных трудах Bozzetti F. и соавторы привели исторические факты о том, что первую субтотальную резекцию желудка выполнил Billroth в 1881 году, а в 1897 году Schlatter выполнил первую тотальную гастрэктомию [1]. И по сегодняшний день лечение РЖ по-прежнему остается актуальным. Хирургический метод является единственным радикальным методом лечения, который включает удаление части или всего желудка вместе с клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами [2]. В последнее десятилетие отмечается тенденция к усовершенствованию хирургической техники и высокому технологическому оснащению, которая влияет на качество жизни (КЖ) пациента в послеоперационном и реабилитационном периодах. Однако существует проблема в протекании раннего и позднего реабилитационного периода, связанная с развитием органических и функциональных нарушений оперированного желудка. М.И. Давыдов и соавторы исследовали поздние результаты гастрэктомии и трактовали, что проблема постгастрэктомиического синдрома, которая возникает, вследствие отсутствия желудка, и до сих пор не теряет свою актуальность [3]. При анализе исследовательских работ относительно последствий гастрэктомии выявлено, что отечественные и зарубежные исследователи изучают данную проблему не только как хирургическую, но и патофизиологическую [4,5].

Постгастрорезекционные синдромы встречаются от 20 до 45% по данным различных авторов [6,7]. По результатам исследования ряда авторов, в каждом четвертом случае у больного после гастрэктомии возникают нарушения пищеварения в различных формах и проявлениях [8]. При постгастрэктомиических синдромах ухудшается качество жизни,

снижается работоспособность, что в свою очередь нередко приводит к инвалидизации [9].

Согласно данным Зубарева П.Н. впервые понятие о «болезнях оперированного желудка» был предложен ученым Е.Л. Березовым и стал распространенным в практической медицине [9].

Хирург Волков В.С. исследовал осложнения гастрэктомии за 10 летний период (846 пациентов), длительность исследования позволила наблюдать как за первыми и такими поздними нарушениями. Автором было отмечено, что патологические изменения после гастрэктомии изучены мало, необходима общая классификация постгастрэктомического синдрома [10].

Одним из нередких осложнений после гастрэктомии является агастральная анемия [11]. Анемия различного генеза встречается у 25% - 75% онкологических больных, а также распространенность анемии в реабилитационном периоде после серьезной операции достигает 90% [12,13]. Развитие анемии после оперативного вмешательства может повлиять на восстановление и КЖ больных, приводит к ухудшению памяти, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также снижению уровня кислорода [14]. Было высказано предположение, что низкий уровень гемоглобина (Hb) может повлиять на онкологические результаты у больных РЖ [15]. Кроме того, было доказано, что анемия, возникающая на любом этапе реабилитации, может привести к снижению общей выживаемости [16]. Поэтому коррекция анемии после гастрэктомии является важным вопросом [17].

Многие зарубежные и отечественные исследователи доказали, что пациенты после гастрэктомии подвержены к снижению веса и без своевременной коррекции нутриентами возможно развитие синдрома анорексии-кахексии. Например, в журнале *Langenbecks Arch Surg.* учеными из Японии опубликованы результаты РКИ по оценке влияния пероральных пищевых добавок в реабилитационном периоде больных РЖ. Исследованию подверглись 113 пациентов после гастрэктомии, которых рандомизировали на две группы: первой группе назначали нутритивное питание перорально, второй группе - стандартную диету. Улучшение всех параметров нутритивного статуса и КЖ отметили в группе пациентов, у которых был применено нутритивное питание [18].

Согласно данным А. Р. van Beek и соавт. систематического обзора по изучению демпинг - синдрома после гастрэктомии данное нарушение возникает в 20% случаях [19]. Изучены более 20 механизмов развития демпинг - синдрома. Однако только в последние годы в зарубежной литературе упоминается вопрос о гуморальном происхождении осложнения. В основе которого лежит выделение ряда гастроинтестинальных гормонов, включая серотонин, в ответ на быстрый пассаж пищи в тонкий кишечник с последующим раздражением слизистой кишечника [20]. Учитывая патогенез развития демпинг -

синдрома после гастрэктомии в зарубежных странах проведены исследования по эффективности применения препаратов с ингибирующим действием гастринтестинальных гормонов. К препаратам такого действия относится синтетический аналог соматостатина (III, B) [19].

В настоящее время предъявляются высокие требования, как к результативности проведенной терапии онкологической патологии, так и к улучшению функциональных параметров, уменьшению развития постгастрэктомических синдромов, которые являются индикаторами КЖ пациентов [21-23].

Анкета специального характера, которая применяется в онкологии - EORTC-QLQ-C30. Данный опросник имеет различные модули по локализациям рака. В Европе, Канаде и Северной Америке EORTC QLQ-C30 применяется в крупных многоцентровых РКИ[24]. В европейских странах в последние несколько лет разрабатываются проекты, которые включают обязательное заполнение опросника пациентом при поступлении в стационар и в течение всего периода лечения [25,26]. В Казахстане в онкологии таких проектов реализовано не было, что является одной из причин недостаточно широкого использования определения КЖ в повседневной клинической практике в стационарах и поликлиниках страны.

Учитывая большой объем радикальных операций, выполняемых по поводу РЖ, с частым развитием постгастрэктомических нарушений оценка КЖ с коррекцией реабилитационных мероприятий у данной категории больных представляется особо актуальной.

Цель исследования:

Комплексное исследование качества жизни пациентов после гастрэктомии по поводу рака желудка с коррекцией реабилитационных мероприятий

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости функциональных нарушений после гастрэктомии в реабилитационном периоде;
2. Систематизировать подход в лечении выявленных функциональных нарушений после гастрэктомии;
3. Исследовать динамику повышения массы тела пациентов после гастрэктомии на фоне реабилитационных мероприятий;
4. Определить качество жизни пациентов после гастрэктомии на разных сроках реабилитационного периода;

Объект и предмет исследования

Предмет исследования:

Улучшение качества жизни пациентов после гастрэктомии по поводу рака желудка

Объекты исследования:

60 больных:

- Пациенты с диагнозом Рак желудка T1-4N0-3M0 (I, II, III стадии) после гастрэктомии;
- Истории болезни, амбулаторные карты пациентов после гастрэктомии;

Методы исследования:

информационно – аналитический; количественный и качественный методы статистического анализа;

клинические и инструментальные исследования больных (ФГДС, R-графия (скопия); биохимические анализы крови (гемоглобин, ферритин, MCV, TSAT, цианокобаламин, белковая фракция и т.д.);

- определение индексов массы тела;
- анкетирование больных и определение качества жизни по комбинации анкет EORTC QLQ-C30 (version 3,0) и анкеты EORTC QLQ-C22;

Научная новизна

Исследована частота и характер нарушений после гастрэктомии по поводу рака желудка в течение реабилитационного периода.

Разработаны подходы в лечении основных функциональных нарушений после гастрэктомии.

Исследована динамика повышения массы тела, показатели течения нарушений после гастрэктомии и качество жизни у больных в реабилитационном периоде после проведения лечения по систематизированному алгоритму.

Практическая значимость

Коррекция нарушений после гастрэктомии по поводу рака желудка по систематизированному алгоритму повысила показатели качества жизни в реабилитационном периоде за счет повышения массы тела и уменьшения клинических проявлений нарушений.

Положения, выносимые на защиту

Комплексное обследование пациентов после гастрэктомии по поводу рака желудка позволяет выявить нарушения в течение реабилитационного периода. Разработанные подходы в коррекции нарушений после гастрэктомии способствуют повышению массы тела и улучшают показатели качества жизни.

Объём и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 73 страницах печатного компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований и заключения, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками и 23 таблицами.

ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические аспекты рака желудка

Рак желудка - является одной из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире [27].

По информации GLOBOCAN в 2012 году в мире зарегистрировано 951,600 новых случаев рака желудка и 723,100 случаев смерти от рака желудка. Стандартизированный показатель уровня заболеваемости раком желудка примерно в два раза выше у мужчин, чем у женщин, а также имеются различия по заболеваемости в разных странах. Показатели заболеваемости являются самыми высокими в Восточной Азии (в частности, в Корее, Монголии, Японии и Китае), Центральной и Восточной Европе и Южной Америке и самым низким в Северной Америке. По временным тенденциям в 1930 - е годы, рак желудка был наиболее распространенной причиной смерти от рака в США и Европе. Однако отмечается, что в течение последних 70 лет, уровень смертности от рака желудка значительно снизился во всех развитых странах [28-33].

Согласно данным Американского общества рака общий показатель смертности от рака желудка в США с 1991 по 2011 годы снизился с 215,1 (на 100 000 населения) до 168,7, общее относительное снижение на 22% [9]. Неуклонное снижение заболеваемости и смертности по раку желудка наблюдается в большинстве более развитых странах - Северной Америке и Европе с середины XX века [34]. Подобные тенденции снижения заболеваемости были отмечены в последние годы в нескольких странах Азии (Японии, Китае и Корее), Латинской Америки (Колумбия и Эквадор) [35]. Послеоперационная выживаемость значительно улучшилась. 5-летняя выживаемость после гастрэктомии выросла с 20,7% до 1970 г., до 28,4% к 1990 году в Голландии [36]. Анализ статистических данных по заболеваемости и смертности населения подтверждает, что в Республике Казахстан прослеживаются те же тенденции, что и во всем мире. Согласно данным КС МНЭ РК так же отмечается снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями с 99,49 до 92,54 (на 100 000 населения) и увеличения показателей 5-летней выживаемости с 49,96 до 50,86 (на 100 000 населения) с 2013 по 2015 годы [37]. В Республике Казахстан в период с 1989 по 2012 годы отмечается снижение с 24,1‰ до 16,3‰ по заболеваемости раком желудка ($T = -0,32\%$) [1]. Согласно статистическим показателям за 2015 год по распространенности в Республике Казахстан рак желудка занимает 4-е место (8,5%). В структуре заболеваемости рак желудка занимает 2-е место после злокачественных новообразований

дыхательных путей (11,8%) среди мужчин и 5-е место среди женщин (5,7%) [37].

Несмотря на отмеченные факты по снижению заболеваемости как во всем мире, так и в Казахстане, рак желудка остается заболеванием с плохим прогнозом и высокой смертностью, уступая только раку легких в качестве ведущей причины смерти от рака [27].

1.2 Основные проблемы реабилитационного периода после гастрэктомии

Вопросы хирургического лечения рака желудка были предметом дискуссий на протяжении более ста лет. И по сегодняшний день лечение рака желудка по-прежнему остается актуальным. В современной онкологии частичное или тотальное удаление желудка с лимфодиссекцией остается единственным радикальным методом лечения злокачественных новообразований желудка [38]. По современным представлениям в клинической практике утвердились 3 основных вида операций в лечении рака желудка – гастрэктомия, субтотальная проксимальная и субтотальная дистальная резекции желудка. Если опухоль локализована в теле желудка или имеет инфильтративный рост и тотальное поражение желудка выполняется оперативное вмешательство в объеме гастрэктомии [39,40]. В настоящее время, предложенная японскими исследователями, тактика стандартной радикальной резекции желудка и гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией, считается общепринятым в онкологии золотым стандартом лечения [41].

В практической онкологии России гастрэктомия является одной из основных операций в арсенале хирургического лечения РЖ и составляет до 70% всех радикальных операций [42-45].

Согласно мировому опыту для улучшения результатов лечения РЖ необходимо совершенствование хирургического пособия, как единственного радикального метода лечения данной патологии [46]. В последнее десятилетие отмечается тенденция к усовершенствованию хирургической техники и высокому технологическому оснащению, которая влияет на качество жизни (КЖ) пациента в послеоперационном и реабилитационном периодах. Однако существует проблема в протекании раннего и позднего реабилитационного периода, связанная с развитием органических и функциональных нарушений оперированного желудка. М.И. Давыдов и соавторы исследовали поздние результаты гастрэктомии и трактовали, что проблема постгастрэктомического синдрома, которая возникает вследствие отсутствия желудка до сих пор не теряет свою актуальность [3]. При анализе исследовательских работ относительно последствий гастрэктомий выявлено, что отечественные и зарубежные исследователи изучают данную проблему не только как хирургическую, но и патофизиологическую [4,5].

Нарушения после гастрэктомии объединяются в термин, который именуется, как постгастрэктомический синдром. Постгастрорезекционные синдромы встречаются от 20 до 45% по данным различных авторов [6,7]. По результатам исследования ряда авторов, в каждом четвертом случае у больного после гастрэктомии возникают нарушения пищеварения в различных формах и проявлениях [8]. При постгастрэктомических синдромах ухудшается качество жизни, снижается работоспособность, что в свою очередь нередко приводит к инвалидизации [9].

В.С. Маят и Ю.М. Панцырев предложили классификацию пострезекционных синдромов, где разделили на органические поражения и функциональные нарушения [47]. Позже в 1998 году в своих исследованиях Г.Р. Аскерханов и соавторы дали более полную классификацию всех пострезекционных и постваготомических синдромов [48] (Таблица 1).

Таблица 1 - Классификация болезней оперированного желудка (Г.Р. Аскерханов и соавт., 1998)

Органические	Функциональные
Пептическая болезнь оперированного желудка: пептическая язва анастомоза, тощей кишки, рецидивная язва, незажившая язва	Гастростаз
Рак оперированного желудка	Щелочной рефлюкс-гастрит,
Рубцовое сужение гастроэнтероанастомоза	Дисфагия
Синдром приводящей петли	Диарея
Желудочно-кишечные, желудочно билиарные, еюно-ободочные свищи	Функциональный синдром приводящей кишки
Каскадная деформация желудка	Постгастрорезекционная анемия
Осложнения вследствие нарушений методики операций	Энтерогенный синдром
	Гипо- гипергликемический синдром
	Постгастрорезекционная астения
	Демпинг синдром

Хирург Волков В.С исследовал осложнения гастрэктомии в течение 10 лет (846 пациентов), длительность исследования позволила наблюдать как за первыми, так и за поздними нарушениями. Автором было отмечено, что патологические изменения после гастрэктомии изучены мало, необходима общая классификация постгастрэктомического синдрома. В медицинской практике нередко применяются

собираемые понятия как «болезни оперированного желудка и пищевода» в отношении нарушений в следствии гастрэктомии. Отдельные симптомы постгастрэктомических нарушений (дисфагия, снижение аппетита и др.) воспринимаются как синдромы. В своей диссертации исследователь приводит наиболее часто встречаемые нарушения после гастрэктомии. Согласно классификации Волкова В.С. осложнения, возникающие после гастрэктомии можно классифицировать следующим образом [10] (Таблица 2).

Таблица 2 - Классификация патологических синдромов, возникающих после гастрэктомии

Болезни (синдромы) Еюноэзофагеальная рефлюксная болезнь Степень тяжести: степень I степень II степень III степень IV Формы тяжести эзофагита: катаральная эрозивная язвенно-некротическая стенозирующая Формы дискинезии анастомозируемых петель тонкой кишки: гиперперистальтическая гипоперистальтическая (атоническая) Формы сегментарного еюнита: острая хроническая Демпинг-синдром: ранний (вазомоторный) поздний (реактивная гипогликемия) Степени тяжести: легкой степени средней степени тяжелой степени Рубцовый стеноз эзофагоеюноанастомоза степень I степень II степень III Рецидив рака в зоне пищеводно-кишечного анастомоза Гематологические расстройства (гипохромная анемия, пернициозная анемия и др) Агастральная (постгастрэктомическая) астения Истощение (потеря массы тела) Синдромы, связанные с нарушением функциональной деятельности органов пищеварения (синдром мальабсорбции, нарушение функциональной деятельности поджелудочной железы, печени и желчного пузыря) Метаболические расстройства и патология костной ткани (остеопороз, остеомалация и др.)
--

1.3 Методы коррекции последствий гастрэктомии

Одним из нередких осложнений после гастрэктомии является агастральная анемия [11]. Анемия различного генеза встречается у 25% - 75% онкологических больных, а также распространенность анемии в реабилитационном периоде после операции на желудок достигает 90% [12,13]. Агастральная анемия может повлиять на восстановление и КЖ больных, приводит к ухудшению памяти, увеличению частоты сердечных сокращений, а также снижению уровня кислорода [14]. Было высказано предположение, что низкий уровень Hb может повлиять на онкологические результаты у больных РЖ [15]. Юнг и соавторы определили, что низкие уровни гемоглобина были связаны с осложнениями после гастрэктомии в послеоперационном периоде [49]. Кроме того, было доказано, что анемия, возникшая на любом этапе реабилитации, приводит к снижению общей выживаемости [16]. Поэтому коррекция послеоперационной анемии является важным вопросом. Тем не менее, последние исследования показали, что гемотрансфузия крови и ее компонентов не является частой процедурой в реабилитационном периоде. Об этом свидетельствует тот факт, что в реабилитационном периоде гемотрансфузия крови у больных с колоректальным раком (КРР) и РЖ проводится от 10% до 38% [50,51]. Имеются данные о том, что трансфузия эритроцитов несет значительные риски для пациентов и может ухудшить послеоперационный онкологический исход [52]. Осложнениями могут быть острые гемолитические реакции, иммунные реакции, дисфункции органов, передача инфекционных агентов. Проведен мета-анализ о гемотрансфузии компонентов крови пациентам при раке желудка и поджелудочной железы и были сформулированы выводы о том, что гемотрансфузия является высоким риском развития рецидива рака и снижения выживаемости [53]. Эти данные были подтверждены также и при других опухолевых образованиях, таких как гепатоцеллюлярная карцинома [54]. Поэтому наибольший интерес представляют альтернативные процедуры. В этом случае альтернативой могут быть препараты железа для внутривенного введения. Известно, что пероральный прием железа связан со значительным количеством побочных эффектов, как гиперчувствительность, парестезии, гипотензия, диспепсия, рвота, боль в животе, миалгия / артралгия и гипертермия. Кроме того, имеет место снижение резорбции препарат железа из пищеварительного тракта после [55]. В этом случае существенной альтернативой служат препараты железа для внутривенного введения. По результатам исследования препарата декстрана железа выявлены потенциально опасные для жизни побочные эффекты [17]. В качестве выбора для лечения анемии после гастрэктомии предлагается безопасный

в отношении побочных эффектов-трехвалентный препарат карбоксимальтозы железа для внутривенного введения [17].

В 2015 году в Международном журнале хирургии (Англия, Лондон) были опубликованы результаты исследовательской работы ученых из Сеула (Корея). Исследовано 385 пациентов после гастрэктомии, которые имели осложнение в виде агастральной анемии. Согласно результатам исследовательской работы отмечается, что риск анемии была выше у женщин, у пациентов больных сахарным диабетом. Низкий уровень ИМТ так же способствует развития агастральной анемии [56].

С целью определить эффективность трехвалентного препараты карбоксимальтозы железа у пациентов после гастрэктомии проведено рандомизированное клиническое исследование FAIRY. Согласно результатам этого исследования у 450 пациентов с агастральной анемией зарегистрирован положительный эффект при лечении препаратами карбоксимальтозы железа [17].

Многие зарубежные и отечественные исследователи доказали, что пациенты после гастрэктомии подвержены к снижению веса и без своевременной коррекции нутриентами возможно развитие синдрома анорексии-кахексии. Например, в журнале *Langenbecks Arch Surg.* учеными из Японии опубликованы результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке влияния пероральных пищевых добавок в реабилитационном периоде больных раком желудка. Исследованию подверглись 113 пациентов после гастрэктомии, которых рандомизировали на две группы: первой группе назначали нутритивное питание перорально, второй группе - стандартную диету. Улучшение всех параметров нутритивного статуса и КЖ отметили в группе пациентов, у которых был применено нутритивное питания [18].

В последние годы в западных исследованных интенсивно дебатруется вопрос о необходимости диетической консультации пациентов с недостаточностью питания. В доказательство этому факту произведен мета-анализ, где проанализировано 26 исследований: 12 исследований по диетическим консультациям и 14 исследований, где помимо диетического консультирования пациентов была назначена энтеральная нутритивная поддержка. Согласно проведенному мета-анализу был сделан вывод, что диетическое консультирование с назначением или без назначения энтеральной нутритивной поддержки улучшает показатели нутритивного баланса, приводит к увеличению массы тела у пациентов с нутритивной недостаточностью [57].

В 2016 году в Японии было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по применению энтеральной диеты у пациентов после гастрэктомии. В исследование было включено 112 пациентов в восьми больницах. Первичной конечной точкой в исследовании был процент потери веса в период реабилитации по сравнению с весом до операции и вторичной контрольной точкой было

изменение в анализе крови, связанные с нутритивной недостаточностью. В результате исследования был сделан вывод, что энтеральная диета сокращает снижение веса у пациентов после гастрэктомии [58].

Демпинг - синдром является не редким осложнением после гастрэктомии. Механизм демпинг - синдрома изучался многие годы, выдвигались различные теории патогенеза данного осложнения. В зарубежной литературе в последние годы активно обсуждается вопрос о нейрогуморальном механизме развития демпинг - синдрома. В результате проведенных исследований выявлена роль хромаффинных клеток тонкой кишки, которые активно продуцируют серотонин в ответ на механическое раздражение крупными частицами пищи, которые не прошли фазу переваривания в желудке. Высокая концентрация серотонина в крови в свою очередь приводит к ряду изменений в общей системе организма, которые приводят к манифестации клинических проявлений демпинг - синдрома[20].

Первым шагом в лечении демпинг - синдрома является назначение специальной диеты с низкогликемическим индексом. В последние годы так же изучалась роль акарбозы, как ингибитора глюкозидазы, которая снижает расщепление углеводов [59]. Учитывая роль кишечных пептидов и гормонов в развитии демпинг - синдрома изучалось применение аналогов соматостатина как патогенетическое лечение. Эффективность применения аналогов соматостатина в лечение демпинг - синдрома была доказана в пяти РКИ [60]. Согласно рекомендациям доказательной медицины уровень при демпинг-синдроме назначение синтетических аналогов соматостатина имеет доказательства с согласованными выводами –уровень рекомендации В [19].

1.4 Качество жизни пациентов после гастрэктомии

В настоящее время предъявляются высокие требования, как к результативности проведенной терапии онкологической патологии, так и к улучшению функциональных параметров, уменьшению развития постгастрэктомических синдромов, которые являются индикаторами КЖ пациентов[21-23].

В иностранных публикациях часто применяется понятие КЖ, которое обозначает интегральное описание физического и психического, эмоционально-социального функционирования больного[61].

Впервые термин КЖ было опубликовано в журнале Index Medicus в 1977 году. С тех пор проведено множество РКИ по оценке КЖ онкологических пациентов, общим числом к настоящему времени около 10 тысяч публикаций. В исследованиях участвовали 30 стран, в основном Европа, Северная Америка, Австралия [62]. Исследования по оценке КЖ пациентов в последнее время проводятся в и России [63-67].

В 1999 году во время научного съезда National Cancer Institute и American Society of clinical oncology отмечено, что КЖ определяется как мера, которая отражает результаты лечения опухоли и стоит на втором месте после выживаемости [68]. И так, как основной ориентир при назначении противоопухолевой терапии и реабилитационных мероприятий учитывается КЖ. В XX веке возникла парадигма в исследовании КЖ[69]. Результаты индивидуального мониторинга состояния больного с определением КЖ имеют огромное значение в выборе метода лечения и оценке его результативности, при футурологии цифр выживаемости, анализе эффективности реабилитационных программ и новых лекарственных средств[70].

Полное и объективное заключение о состоянии здоровья больного можно составить на основании как мнения врача, так и на оценке КЖ, данным самим больным. КЖ представляет собой динамический статус, изменяющийся в течение времени, поэтому и исследоваться оно должно на определенном промежутке времени как величина, которая зависит от течения заболевания, процесса терапии и системы реабилитации[71-73].

Оценка КЖ - это методичный, ступенчатый процессом, который состоит из: разработки дизайна исследования, диагностики пациентов, создание банка данных, статистического анализа материала, изучения и интерпретации полученных результатов[74].

Основным инструментом для определения КЖ является целенаправленно разработанные опросники. Опросники по оценке КЖ разрабатываются специальными центрами, локализованными в США и Европе. Различают общие и специальные опросники, общим числом до 400 разновидностей [75]. В онкологии применяются опросники специального назначения. Отмечено наиболее часто используемыми из них: EORTC-QLQ-C30 анкета Европейской организации по исследованию и лечению рака; FACT- G - анкета по функциональной оценке химиотерапии; RSQL- Роттердамская шкала оценки КЖ; CARES-SF - оценка реабилитации после специального лечения рака различных локализации; Functional Living Index - Cancer, Cancer Inventory of Problem Scale [76].

Анкета специального характера, которая применяется в онкологии - EORTC-QLQ C30. Данный опросник имеет различные модули по локализациям рака. В Европе, Канаде и Северной Америке EORTC QLQ-C30 применяется крупных многоцентровых РКИ[77].

Методическая база, на которую опирается анкета, содержит следующие пункты: 1) специфичность к раку; 2) неоднородность в структуре (имеется нескольких шкал, которые характеризуют КЖ); 3) допустимость заполнения анкеты самим пациентом; 4) конструктивность в разных культурах[78]. Из разработанных анкет EORTC QLQ-C36 был первым опросником, который соответствовал данным параметрам. EORTC QLQ -C36 разработан в 1987 году и является инструментом КЖ

первого поколения. Данный опросник оценивает состояние здоровья пациента по физическому, психологическому функционированию, общему КЖ и симптомам болезни. Анкета EORTC QLQ-C30 является продуктом усовершенствования предыдущей анкеты и относится к опроснику второго поколения. EORTC QLQ-C30 прошел апробацию в международных клинических исследованиях[77]. Основные критерии, которым отвечает новая улучшенная версия анкеты это - надежность, обоснованность и реализуемость. Модернизированный вариант EORTC QLQ-C30 включает в себя 30 вопросов и 5 функциональных градации (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное, социальное функционирование); 3 шкалы симптоматики (слабость, тошнота/рвота и боль), шкалы общего КЖ и одиночных позиции. В основе анкеты лежит модульный принцип. В то время как EORTC QLQ-C30 является важным инструментом для оценки основных аспектов КЖ, он имеет свои ограничения, и поэтому модульный подход был принят для измерения лечения конкретных заболеваний. Для пациентов с онкопатологией, кроме базового опросника, рекомендуется дополнительный модуль, содержащий вопросы относительно к конкретной локализации злокачественного процесса[77].

Bernard Shan и соавторы в 2015 году в журнале *Journal of Gastrointestinal Oncology* опубликовали систематический обзор (СО) по КЖ пациентов после гастрэктомии. В обзор включены исследования до 2000 года [61]. В общей сложности были рассмотрены 21 исследование (3,575 пациентов). У пациентов отмечено снижение КЖ через 1 месяц после операции, далее КЖ по многим шкалам достигает дооперационного уровня с восстановлением в течение 1 года. Наибольшие улучшения были продемонстрированы в эмоциональной сфере с благоприятными функциональными шкалами. После гастрэктомии 88% пациентов страдали симптомами нарушений после операции, что отрицательно сказалось на КЖ. В целом КЖ и общее состояние здоровья в течение 1 года после операции был равен или был лучше по сравнению с показателями до операции [79-80]. Общее состояние здоровья согласно анкетам EORTC QLQ-C30 снижается сразу после операции, но улучшение происходит с восстановлением на 1-3 месяцы [79,81]. Физическое функционирование быстро и значительно снизилось после операции, которое было отмечено низкими показателями в EORTC QLQ-C30 после выписки [81]. Восстановление началось от 4 до 6 недель и продолжилось приблизительно до 3 месяцев [79]. Тем не менее физические показатели здоровья в не достигают базовых уровней. Другие исследования сообщили лучшие результаты согласно опроснику EORTC, но также отметили необходимость больше времени для восстановления, с баллами, которые превосходили дооперационные уровни на 6 или 12 месяцев[81]. Послеоперационное эмоциональное благополучие по анкете EORTC показало непрерывное улучшение сразу после операции до 3-х

месяцев и далее до 12 месяцев [81]. В ряде исследований было отмечено снижение эмоциональной шкалы с последующим достижением высоких баллов по сравнению с исходным уровнем [79-81]. Эвери и др. сообщили об отсутствии изменений эмоциональной шкалы до или после операции [81]. Социальная шкала показала аналогичную тенденцию начального низкого старта с последующим восстановлением и улучшением по сравнению с исходным уровнем [22,75,81]. В двух исследованиях были представлены низкие показатели социального функционирования [75,80]. Hokschi и др. отметил, что социальное восстановление было медленным, чем в других сферах функционирования, но пациенты сохранили способность выполнять работу по дому и большинство вернулись на свои рабочие места [80]. Функциональное здоровье является мерой способности пациента функционировать в жизни и обществе. Большинство пациентов достигли послеоперационного функционального состояния, так же хорошо, как перед операцией на 6 или 12 по анкете EORTC [22,75,81]. Средние баллы были лишь немного ниже, чем в двух исходных исследованиях [80,81]. Когнитивное функционирование в значительной степени не зависело от хирургического вмешательства и оставалось на исходном уровне, на протяжении наблюдения [22,68,75,80,81]. Пациенты с симптомами нарушений и осложнений после гастрэктомии имели низкое КЖ [70].

В результате радикального хирургического лечения РЖ нередко развиваются негативные последствия операций, которые проявляются в виде постгастрэктомического синдрома, серьезно ухудшающих КЖ пациентов даже при удовлетворительных результатах лечения основного заболевания. Российские ученые провели исследование по оценке КЖ у 375 пациентов с диагнозом РЖ, которые наблюдались в течение 5 и более лет после оперативного вмешательства. При анализе показателей КЖ в течение первых трех месяцев после завершения лечения индекс КЖ у этих пациентов снижался, что объяснялось расстройствами организма, обусловленными операционной травмой и ограничениями диеты. Через 1 год после операции индекс КЖ увеличился, что послужило основанием для расширения диеты. Затем было отмечено, что до трех лет после операции, происходило заметное увеличение индекса КЖ. Через 3 года индекс КЖ вырос в 1,5 раза по сравнению с первым годом наблюдения. У ряда пациентов отмечался низкий уровень индекса КЖ, что было связано с прогрессированием опухоли [71].

В европейских странах в последние несколько лет разрабатываются проекты, которые включают обязательное заполнение опросника пациентом при поступлении в стационар и в течение всего периода лечения [25,26]. В Казахстане в онкологии таких проектов реализовано не было, что является одной из причин недостаточно широкого использования определения КЖ в повседневной клинической практике в стационарах и поликлиниках страны. Согласно Программе развития

онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы и Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы, будет реализована программа по развитию реабилитационной помощи пациентом онкологического профиля, что несомненно благоприятно отразится на качестве жизни пациентов [82-83].

Учитывая большой объем радикальных операций, выполняемых по поводу РЖ, с частым развитием постгастрэктомических нарушений оценка КЖ с коррекцией реабилитационных мероприятий у данной категории больных представляется особо актуальной. Результаты анализа КЖ в течение послеоперационной реабилитации позволят оптимизировать лечебный алгоритм после гастрэктомии. Приведенные выше данные свидетельствуют об отсутствии стандартов лечения постгастрэктомических нарушений и методов оценки его эффективности у больных с РЖ, что определяет высокую клиническую значимость подобных исследований.

Таким образом, отсутствие исследовательских работ по определению КЖ и алгоритма реабилитации пациентов после гастрэктомии в Казахстане, а также рекомендации ведущих организаций по исследованию и лечению рака о необходимости индивидуального многогранного мониторинга пациентов после гастрэктомии формирует актуальность и необходимость проведения данного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

За период с 2015-2017 год на кафедре онкологии АО «Медицинский университет Астана» (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Макишев А.К.) и в Городском онкологическом центре г. Астана было проведено проспективное исследование по изучению функциональных нарушений после гастрэктомии по поводу РЖ, а так же КЖ у данной категории пациентов.

Структура исследования соответствует современным этическим нормам и требованиям. Имеется одобрение этическим комитетом протокола исследования. Перед выполнением научной работы получено информированное согласие каждого участника исследования после разъяснения целей и методики его проведения.

Выборка произведена из популяции пациентов с диагнозом рак желудка, которым был проведено оперативное лечение в объеме гастрэктомии. Исследованию подверглись 60 пациентов.

Критерии включения участников в исследование:

Пациенты с диагнозом рак желудка T1-4N0-3M0 (I, II, III стадии) после гастрэктомии. В реабилитационном периоде длительность наблюдения данной категории больных составила 1,3,6,9,12 месяцев после операции;

Критерии исключения больных из исследования:

1. Пациенты с диагнозом рак желудка после проксимальной и дистальной резекции желудка;
2. Пациенты после гастрэктомии с прогрессированием заболевания (рецидив РЖ, отдаленное метастазирование) на этапе реабилитации;

В указанные сроки было произведено динамическое исследование одной группы пациентов с вышеуказанным диагнозом. Дизайн исследования указан на рисунке 1.

В течение исследовательского периода проводилась консервативная коррекция реабилитационных мероприятий в зависимости от развития определенного осложнения. Конечными точками эффективности реабилитационных мероприятий было: уменьшение клинических симптомов выявленных функциональных нарушений после гастрэктомии, повышения массы тела (МТ), улучшение качества жизни больного.

Научно-клиническое исследование проводилось согласно международным стандартам диагностики и лечения рака желудка, рекомендованные ESMO, EORTC, ESPEN и другими организациями.

Согласно рисунку 2, среди исследованных больных было 42 пациента мужского пола (70%) и 18 –женского пола (30%). Возраст пациентов находился в пределах от 45 до 70 лет, средний возраст составил 58,5 лет, большинство пациентов 58 лет (таблица 3).

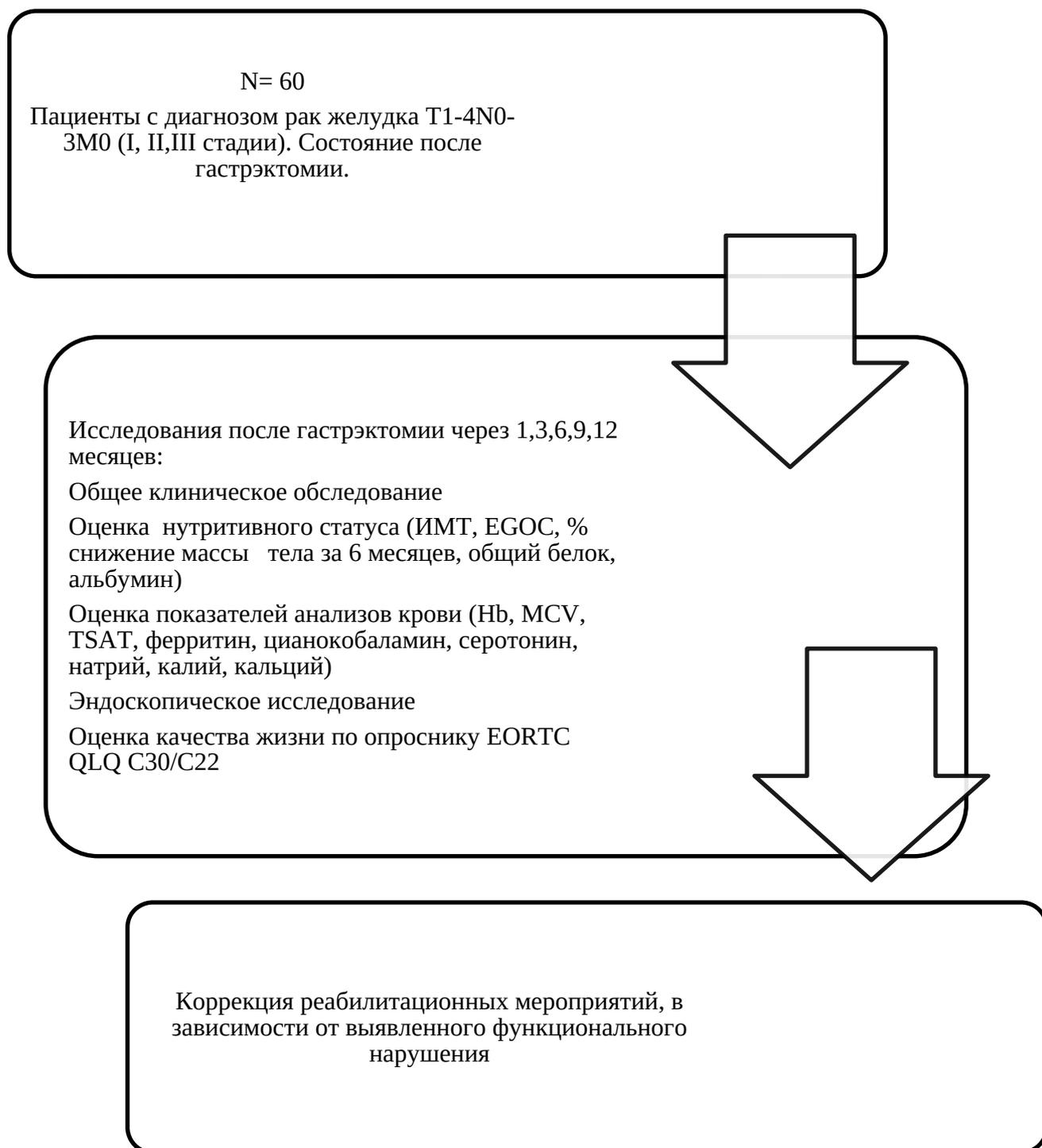


Рисунок 1 - Дизайн исследования
Таблица 3 - Распределение пациентов по возрасту

N	Valid	60
	Missing	0
Mean		58,5
Median		58,0
Mode		58,0
Std. Deviation		2,189
Variance		4,791
Range		25
Minimum		45
Maximum		70

Где, Valid – допустимые, Missing –выбывшие, Mean - арифметическое среднее измеренных значений, Median- медиана, Mode – мода, Std. Deviation - стандартное отклонение, Variance – дисперсия, Range – размах, Minimum – минимум, Maximum – максимум.

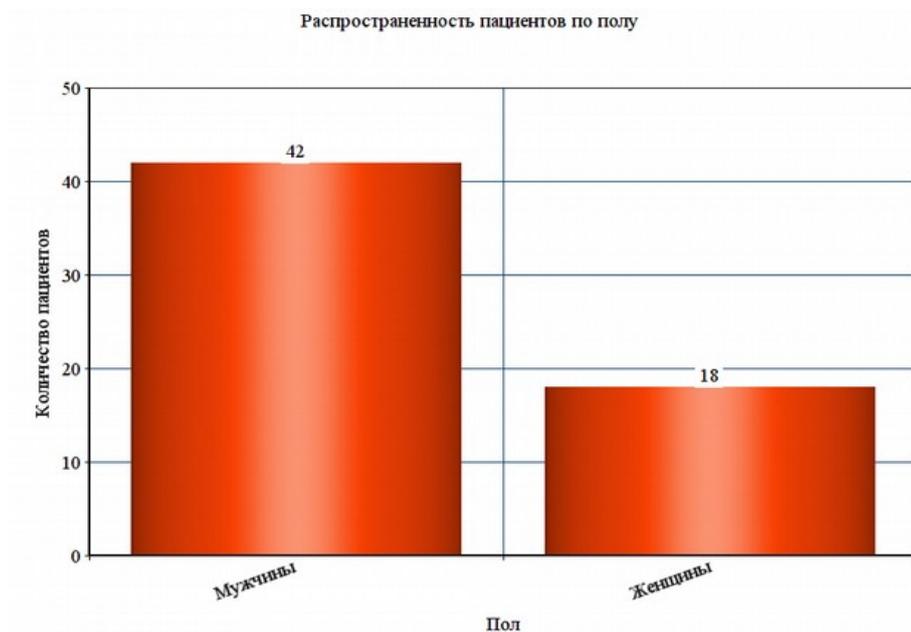


Рисунок 2 - Распределение пациентов по полу

- по оси X указан пол больных
- по оси Y – количество больных

Распределение пациентов в зависимости от стадии РЖ представилось следующим образом в соответствии с рисунком 3:

7 пациентов - I стадия (T1-2N0-1M0)
 31 пациент - II стадия (T1-4aN0-3M0)
 22 пациента - III стадия (T2-4bN0-3M0-1)

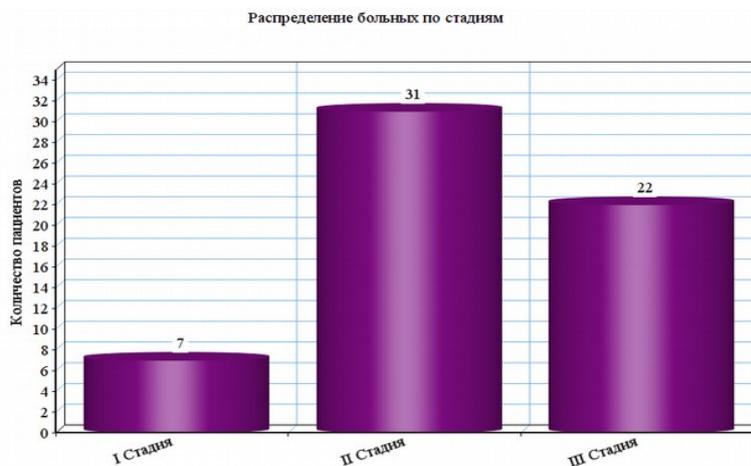


Рисунок 3 - Распределение пациентов по стадиям рака желудка

2.2 Оценка нутритивного статуса

При обследовании пациентов с целью определения нутритивного статуса были выделены наиболее важные параметры, такие как ИМТ (индекс массы тела по Кетле), процент потери веса за 6 месяцев, общее состояние по шкале ECOG, рекомендуемые Европейской организацией по энтеральному и парентеральному питанию (ESPEN).

По рекомендациям ESPEN использована интерпретация показателей ИМТ (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели ИМТ

ИМТ	Степень истощения
21-25 кг / м ²	Норма
до 20 кг / м ²	Истощение отчетливое
до 17 кг / м ²	Истощение значительное
до 16 кг / м ²	Истощение предельное

Для оценки снижения веса использовались критерии изменения фактического веса, которые указаны в таблице 5.

Таблица 5 - Критерии изменения веса

Частота измерения	Значимое снижение веса, %	Выраженное снижение веса, %
1 неделя	Менее 2	Более 2
1 месяц	От 2 до 5	Более 5
3 месяца	От 5 до 7,5	Более 7,5
6 месяцев	От 7,5 до 10	Более 10

Общий статус пациента оценивался по критериям шкалы ECOG, созданный Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака. Значение шкалы приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Значение шкалы ECOG

Значение	Описание ECOG
0	Способен выполнять обычную физическую активность без ограничений
1	Ограничение на энергетическую физическую деятельность, амбулаторное лечение, сохраняется способность к малоподвижной деятельности: не тяжелая работа дома и в офисе
2	Отсутствует способность к трудовой деятельности, более 50% свободного времени проводит активно, сохранена способность к самообслуживанию
3	Ограниченно способен к самообслуживанию, вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени
4	Не способен к самообслуживанию, прикован к постели или стулу
5	Смерть

С целью оценки высокого риска нутритивной недостаточности при выполнении исследовательской работы мы руководствовались следующими критериями согласно шкалам Nutrition Risk Screening 2002 показатели высокого риска отмечены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели высокого риска нутритивной недостаточности

Потеря веса >10-15% за 6 месяцев
ИМТ <18,5 кг/м ²
Subjective Global Assessment Grade (≈ECOG≥2)
Сывороточный альбумин <30 г/л

В работе также были изучены биохимические показатели нутритивного статуса как общий белок, альбумин, как известно понижение, которых способствует развитию рефрактерного синдрома анорексии-кахексии [84].

2.3 Оценка показателей анализа крови

Из лабораторных методов исследования были выделены следующие показатели крови: гемоглобин, цианокабаламин, ферритин, TSAT, MCV.

Все пациенты (60 человек) в реабилитационном периоде направлялись в одну клиническую лабораторию Городского онкологического центра г. Астана, чтобы можно было получить более точные и достоверные данные с одного анализатора.

При снижении уровня гемоглобина и MCV, мы руководствовались алгоритмом диагностики и лечения анемии при злокачественных новообразованиях, рекомендованные рабочей группы по поддерживающей терапии RUSSCO [85]. Согласно данному алгоритму диагностики и лечения анемии при злокачественных новообразованиях определялся уровень ферритина и TSAT для уточнения абсолютного и функционального дефицита железа. При отсутствии дефицита железа определялась концентрация цианокобаламина, снижение которой расценивалась, как возможная причина анемии после гастрэктомии. Анемия, которая развивается вследствие злокачественной опухоли, имеет смешанный генез, обусловленный наличием злокачественного новообразования и результатами ее лечения. Характеризуется снижением уровня Hb ниже нормального уровня [85]. При легкой степени анемии имеет место снижение уровня Hb от 100 до 119 г / л, при средней степени - от 80 до 99 г / л, при тяжелой анемии - снижение уровня Hb ниже 80 г / л. При абсолютном дефиците железа уровень ферритина менее 100 нг/мл, уровень TSAT менее 20%, при функциональном дефиците железа уровень ферритина более 100 нг/мл, уровень TSAT менее 20%. Относительно уровня цианокобаламина приняты референсные значения в пределах 208 - 963,5 пг/мл [85].

2.4 Методы диагностики демпинг - синдрома

Для диагностики демпинг - синдрома применялись как общеклинические обследования, так и лабораторные методы.

При наличии жалоб у пациента вазомоторного или гастроинтестинального характера через 30,60 и 180 минут после приема пищи проводилась оценка симптомов по шкале Sigstad, значения которой представлены в таблице 8. Согласно данной шкале при наличии у

пациента диагностического индекса в 7 и более баллов клинически подтверждается демпинг-синдром. Для более детальной диагностики необходимо провести пробу с пероральным введением глюкозы.

Провокационная проба с введением раствора глюкозы: пациенты с подозрением на демпинг - синдром перорально принимают 50 г -75 г глюкозы в растворе после голодания в течение ночи. Уровень глюкозы в крови, гематокрит, частота пульса и артериальное давление измеряется до теста, через 30 мин. Провокационная проба считается положительным для раннего демпинга при раннем (30 мин) увеличении гематокрита > 3% или увеличение частоты пульса > 10 уд / мин после 30 мин, причем последний считается наиболее чувствительным индикатором раннего демпинг - синдрома. Индикатором позднего демпинг-синдрома является гипогликемия (<3,3 ммоль / л) через 60-180 минут [19].

Для лабораторной диагностики демпинг - синдрома определялся уровень серотонина в крови. Референсные значения для серотонина 50-220нг/мл.

2.5 Оценка качества жизни

В соответствии с поставленными задачами пациентам проводилось комплексное обследование согласно протоколам диагностики и лечения РЖ (2016 год) с оценкой КЖ посредством анкет-опросников, рекомендованными Европейской организацией по исследованию и лечению рака, группой оценки качества жизни.

В работе были использованы данные анкетирования пациентов выполненного с помощью официальных русскоязычных версий опросников EORTC QLQ-C30/C22 Европейской организации исследования и лечения рака. Русскоязычная версия опросника EORTC QLQC30 и EORTC QLQC22 и счетное руководство были получены по официальному запросу на сайте EORTC. Основная характеристика опросника EORTC QLQC30/C22 дана в таблице 9. Анкеты заполнялись собственноручно самими пациентами каждые 3 месяца после операции в течение 1 года.

Для статистического анализа полученных данных была использована прикладная программа SPSS STATISTICS, версия 24,0. С целью выполнения описательной статистики применялся параметрический метод анализа (для количественных нормально распределенных признаков) с целью вычисления средних значений, средних квадратических отклонений и т. д., а так же непараметрический метод (для количественных признаков независимо от вида распределения и качественных, порядковых и номинальных признаков), для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применялся t- критерий Стьюдента для зависимых выборок и критерий Вилкоксона, корреляционный анализ по Пирсону.

Таблица 8 - Симптомы демпинг - синдрома по шкале Sigstad

Симптомы демпинг - синдрома	Баллы
Вазомоторные симптомы:	
Слабость во время и/или после еды(через 30,60,18 минут)	+3
Головокружение	+2
Тремор конечностей	+1
Потливость после еды	+1
Боль в груди	+1
Гиперемия лица	+1
Головная боль	+3
Тахикардия	+3
Состояние синкопе	+4
Шок	+5
Сухость во рту	+1
Сонливость	+3
Гастроинтестинальные симптомы:	
Боль в животе	-1
Рвота	-4
Тошнота	+1
Метеоризм	+1
Жидкий стул	+1

Таблица 9 - Характеристика опросника EORTC QLQC30/C22 по оценке КЖ у пациентов с диагнозом РЖ

Характеристики	EORTC QLQC30/C22
Категория пациентов	Пациенты с диагнозом РЖ
Количество вопросов	52 из них 30 вопросов общего опросника EORTC QLQC30 и 22

	вопроса специфичных для РЖ
Формат	В формате вопросов
Распределение вопросов в анкете	Беспорядочное
Шкалы	<p>EORTC QLQC30</p> <ul style="list-style-type: none"> -Физическое функционирование -Эмоциональное функционирование - Ролевое функционирование - Когнитивное функционирование - Социальное функционирование - Шкала общего здоровья - 3симптоматические шкалы: слабость, тошнота/рвота и боль - 6 одиночных пунктов (симптомы и финансовые последствия) <p>EORTC QLQ-C22</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 функциональная шкала -9 отдельных вопросов симптоматики
Интерпретация результатов	<p>Значения от 1 до 4 (1-7 для шкалы статуса общего здоровья) преобразуются в значения по шкале 0-100.</p> <p>Высокие значения для функциональных шкал означает высокое КЖ, для шкал симптоматики – выраженное течение болезни</p>

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика осложнений, возникших после гастрэктомии

Были изучены последствия гастрэктомии у пациентов на сроках до 1 года после операции. По результатам исследования следующие осложнения зафиксированы у данной категории пациентов:

- Нутритивная недостаточность
- Демпинг-синдром;
- В12- дефицитная анемия;

Расчет доли объектов исследования в группе, имеющие одно из вышеуказанных осложнений по отношению к общему числу наблюдений (60 пациентов) производился в процентах (%). И так наибольшее количество пациентов страдала нутритивной недостаточностью в реабилитационном периоде- 53.3% (32). Распространенность демпинг - синдрома 26,7% (16), В12- дефицитной анемии 20% (12) из 60 пациентов . Полученные данные по относительным частотам осложнений в результате их обработки программой SPSS с применением конструктора диаграмм представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 - Распределение пациентов по осложнениям после гастрэктомии

Пациенты мужского пола страдали осложнениями после гастрэктомии больше, чем пациенты женского пола. Распространенность осложнений после гастрэктомии у мужчин и женщин представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Распространенность осложнений после гастрэктомии у мужчин и женщин

Осложнения	Мужчины	Женщины
Нутритивная недостаточность	19	13
Демпинг-синдром	11	5
В12-дефицитная анемия	8	4

3.2 Результаты коррекции нутритивной недостаточности

Параметры нутритивного статуса у пациентов оценивались до гастрэктомии и в динамике через 1,3, 6,9 и 12 месяцев. Используя описательную статистику статистической программы SPSS Statistics 24, мы получили следующие показатели нутритивного статуса у пациентов с нутритивной недостаточностью, которые представлены в таблице 11.

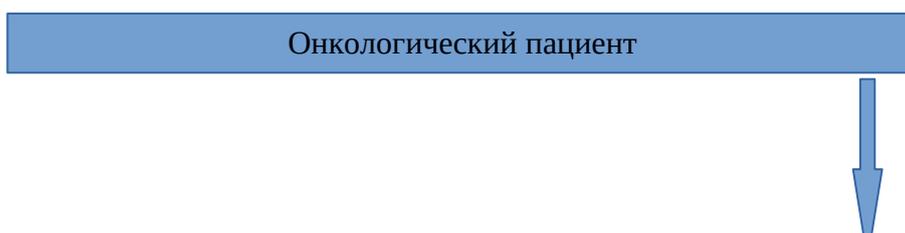
Таблица 11 - Показатели нутритивного статуса пациентов с нутритивной недостаточностью после гастрэктомии в течение 12 месяцев (Mean±SD)

Параметры нутритивного статуса	До операции	После операции через				
		1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
ИМТ	20,5±0,7	20,3±1,0	17,8±0,7	18,8±2,1	19,0±1,5	19,2±1,5
EGOC	2	2	3	2	1	1
Сывороточный альбумин	33,2±1,8	32,8±1,6	27,2±1,7	29,9,0±1,5	33,2±1,6	38,2±1,6
Общий белок	62,8±1,8	62,4±1,7	52,2±1,8	60,6±1,8	65,6±1,8	68,5±1,8

Где, Mean - среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение.

Согласно таблице 11, к 3 месяцу динамического наблюдения у 32 из 60 пациентов после гастрэктомии развился высокий риск нутритивной недостаточности. По данным ИМТ у данной категории пациентов имело место значительное истощение и по параметрам нутритивного статуса мы определили показание к нутритивной коррекции.

Учитывая рекомендации Nutriron Risk Screening2002, ESPEN перед назначением нутритивной поддержки мы придерживались следующей схемы:



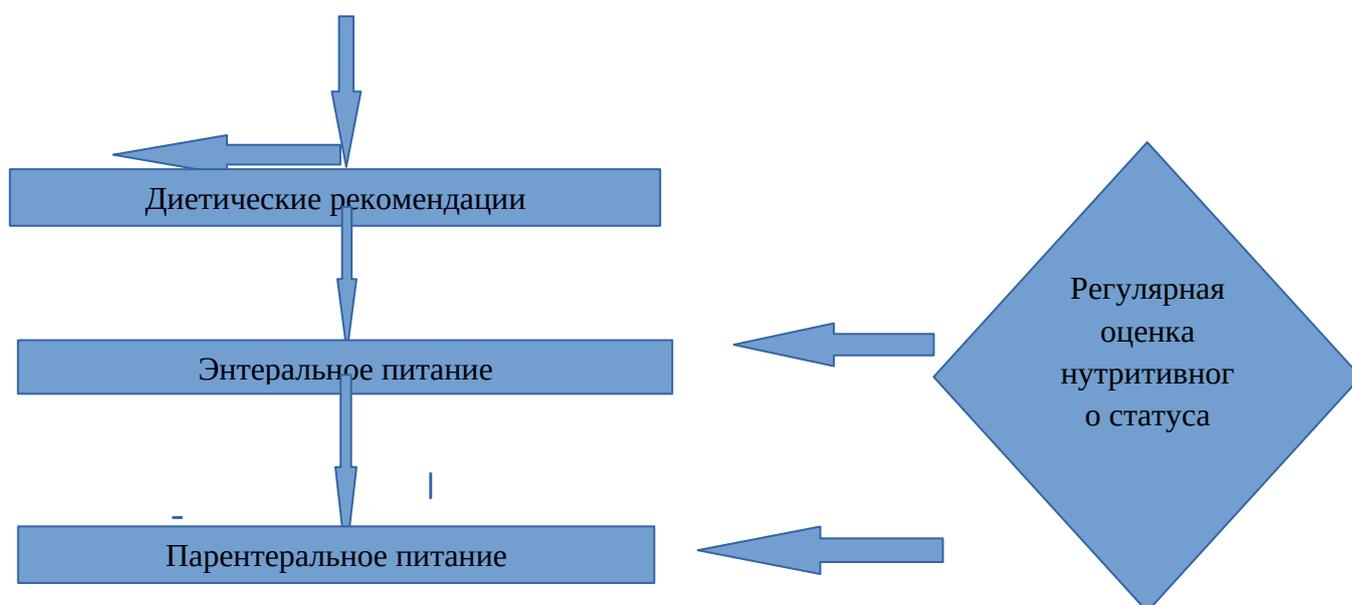


Рисунок 5 - Алгоритм нутритивной поддержки

Первым этапом в коррекции нутритивных нарушений пациентам в индивидуальном порядке назначалась диетотерапия. Состав пищи регулировался в пользу высокого содержания белка, витаминов и минералов и низким содержанием легкоусвояемых углеводов. Увеличили содержание клетчатки, жирных сортов рыбы (ω -3-жирные кислоты) у пациентов с выраженным дефицитом массы тела. Состав пищи: белки - 100-150 г, жиры 90 г, углевода 250 г, энергетическая ценность 20-25 ккал/кг. В рекомендациях по приготовлению блюд разъяснены правила механического и химического щажения (исключить раздражители слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта - маринады, копчености, соленья, алкоголь), вид (отварной и тушеный), средняя температура горячих блюд (60-65°C), холодных блюд (не ниже 15°C). Питание должно быть дробным, 5 – 6 раз в день, что способствует более равномерному распределению нагрузки на пищеварительные системы. Объем принимаемой жидкости до 1,5 литров. По возможности не находиться в помещении, где готовится пища. Пациентам предлагались примеры диеты на 7 дней с учетом необходимых суточных калорий, вкусов и финансовых возможностей.

Пример диеты при нутритивной недостаточности:

Первый завтрак: творог -100 г, сметана -20 г, сахар 20 г, яйцо всмятку-1 штука, какое-100 мл.

Второй завтрак: каша гречневая с молоком-100 г, хлеб -50 г, сливочное масло-10 г.

Обед: салат овощной (из морской капусты) -40 г, суп с фрикадельками-100 мл, рагу из овощей с мясным фаршем-100г, отвар шиповника-50-100 мл.

Полдник: омлет паровой-100 г, компот из сухофруктов-100 мл.

Ужин: рыба на пару (семга, горбуша)-100 г, мусс из кураги, компот-100 мл.

Дополнительно через 2 часа: молоко-50 мл.

С целью возмещения желудочных ферментов назначен желудочный сок по 15-30 мл 3 раза в день во время приема пищи. А так же как альтернатива желудочного сока пищеварительное ферментное средство Бетаин пепсин по 0,5 г 3 раза в сутки.

Кроме индивидуальной диеты назначалась нутритивная поддержка. Нутритивная поддержка подразумевает процесс обеспечения адекватного питания с помощью парентерального, энтерального питания или их комбинации (энтеральное + парентеральное), которые отличаются от обычного приема пищи [121]. С целью устранения дефицита основных нутриентов в диетотерапию включены специальные растворы для энтерального питания, что заметно уменьшает проявление диспепсического синдрома, способствует повышению веса. Энтеральное питание способствует проникновению нутриентов в желудочно-кишечный тракт и способствует синтезу белка и других веществ, необходимых для биохимических процессов, протекающих в стенке кишечника. Энтеральное питание улучшает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкого кишечника и участвует в сохранении защитного барьера [84].

Применялись две основные методики нутритивной поддержки: сипинг - прием энтеральных смесей через трубочку небольшими глотками и парентеральное питание.

Методом сипинга энтеральные смеси применялись между приемами еды в течение дня небольшими порциями (1-3 флакона в сутки). Для сипинга применялась специализированная смесь для онкологических больных. С целью расчета дозы энтеральной смеси определялось количество калорий, в котором нуждается пациент в течение суток по формуле 20-25 ккал / на 1 кг массы тела / в сутки. Учитывая тяжесть нутритивной недостаточности, а так же неэффективность энтерального питания по показаниям рекомендовалось парентеральное питание. Парентеральное питание - это метод введения микроэлементов в кровь через туннелированный катетер, PICC-катетер или имплантируемую порт-систему [84]. В этих целях из арсенала смесей для парентерального питания нами был выбран препарат, состоящий из нескольких аминокислот, глюкозы и жировой эмульсии. Особенности комбинированных препаратов является то, что аминокислоты вводятся одновременно с источниками энергии. С целью расчета дозы парентеральной смеси определялось количество калорий, в котором нуждается пациент в течение суток по формуле 20-25 ккал / на 1 кг массы тела / в сутки, затем по объему калорий выбрать препарат объемом 1л, 1,5л или 2л. При не удовлетворительных результатах лечения одним из этих методов рекомендовалось назначать пациенту и энтеральное и

парентеральное питание одновременно, что называется смешанным питанием.

Для проверки различий средних значений параметров нутритивного статуса в сравниваемых двух группах (до и после нутритивной коррекции) использовался критерий Вилкоксона для связанных групп, учитывая следующие факторы:

1. При статистическом анализе ИМТ, как количественного признака, в одной из групп (после лечения) распределение отличалось от нормального;
2. При статистическом анализе уровня общего белка и альбумина, как количественного признака, в одной из групп (после лечения) распределение отличалось от нормального;
3. Анализируемый признак, шкала EGOC, являлся качественным порядковым.

После применения статистического теста получены следующие результаты:

Число объектов исследования в каждой группе-32 человека;

Медианы, границы интерквартильного отрезка, значение p (уровень значимости для критерия Вилкоксона) указаны в таблице - 12.

Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после нутритивного лечения имеется различие по параметрам нутритивного статуса ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Основные параметры нутритивного статуса до и после нутритивной коррекции ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)

Параметры нутритивного статуса	До нутритивной коррекции		После нутритивной коррекции		p
	Me	Q 1; Q 3	Me	Q 1; Q 3	
ИМТ	17,8	17,1; 18,4	18,0	17,3; 18,7	0,001
EGOC	3	2; 3	2	2;3	0,001
Сывороточный альбумин	27,2	26,4; 28;	28,3	27,5; 29,1	0,001
Общий белок	52,2	50,3; 54,1	57,3	55,4; 59,2	0,001

Где, Me-медиана, Q1;Q3 –интерквартильные значения.

Нутритивная поддержка энтеральными и парентеральными смесями проводилась в течение 10 дней, затем пациентам рекомендовалось придерживаться рациональной диеты. Согласно таблице 11, имеется повышение суррогатных показателей нутритивного статуса, а также улучшение самочувствия по шкале EGOC. Статистический анализ показателей ИМТ, белковой фракции, EGOC, в динамике послеоперационного наблюдения, пациентов после гастрэктомии, показал статистически и клинически значимое динамическое повышение в сроки

наблюдения от 3 месяцев до 1 года ($p < 0,05$) после коррекции нутритивной недостаточности и на фоне поддерживающей питательной диеты (рисунок-6,7,8).

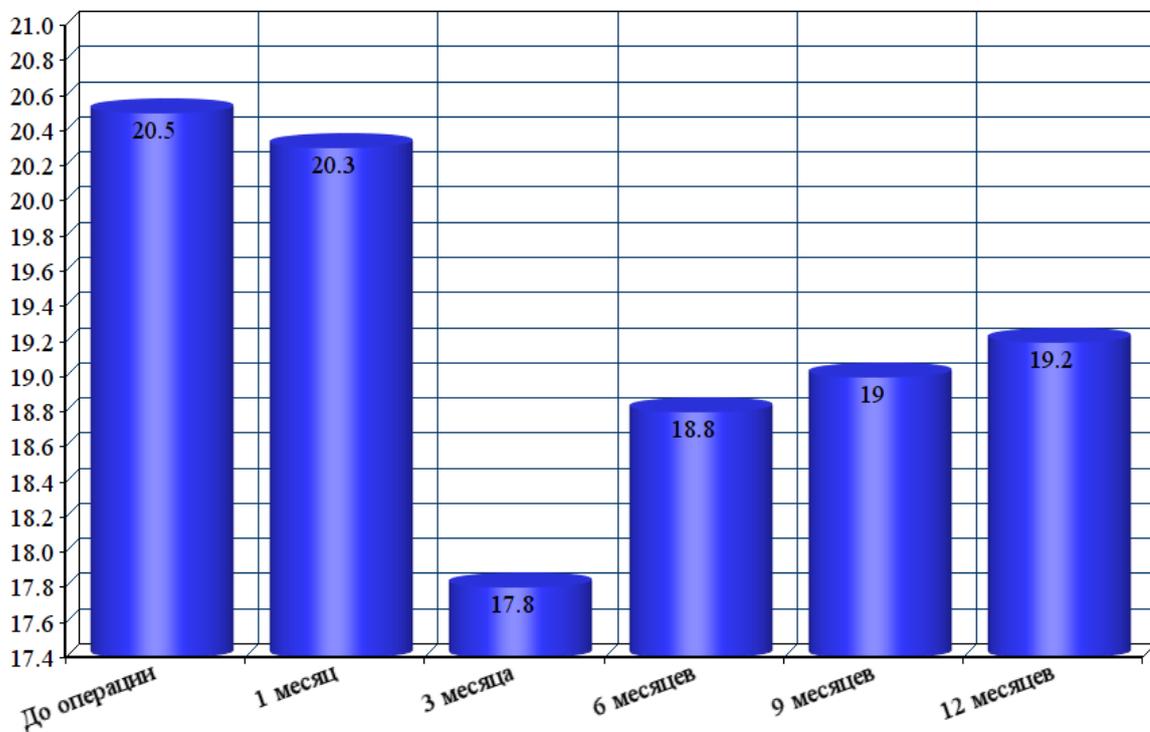


Рисунок 6 - Динамика ИМТ в течение 12 месяцев после гастрэктомии

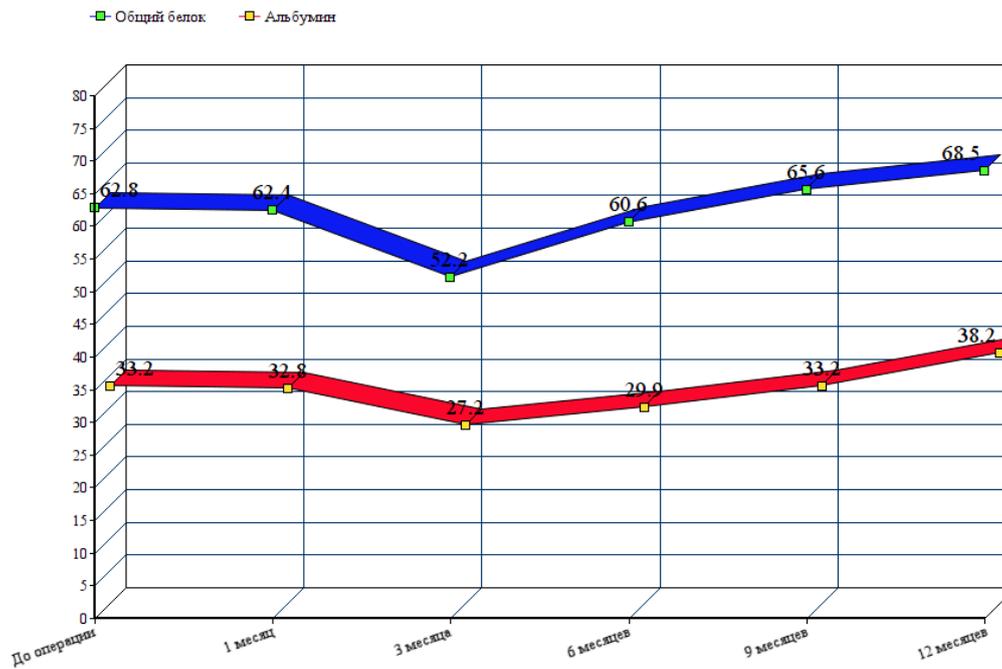


Рисунок 7 - Динамика уровня общего белка и альбумина в течение 12 месяцев после гастрэктомии

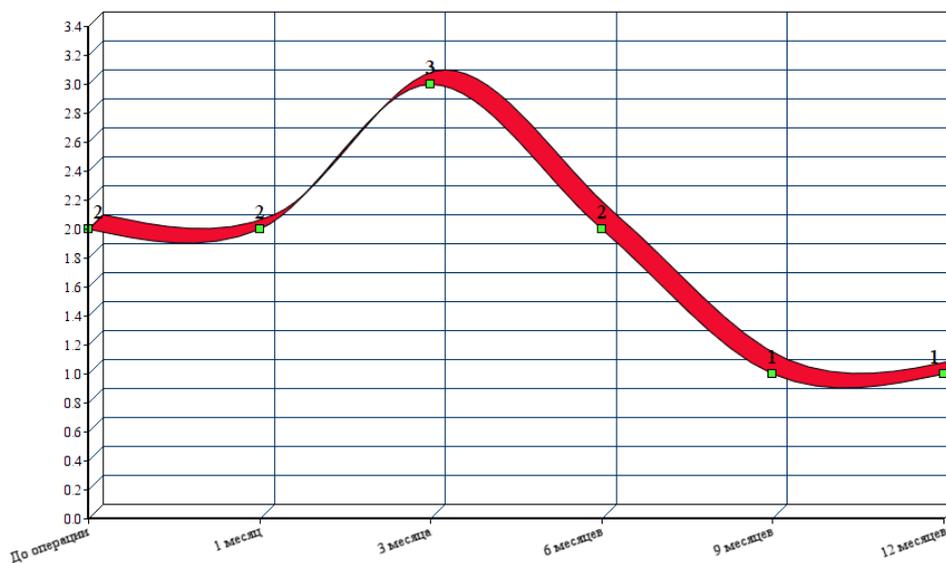


Рисунок 8 - Динамика шкалы EGOС в течение 12 месяцев после гастрэктомии

При исследовании степеней тяжести пациента по шкале EGOС отмечаются следующие результаты: до операции и через 1 месяц после

операции средний балл по данной шкале составил 2 балла. Согласно критериям шкалы EGOС 2 балла соответствует состоянию, когда больной может обслуживать себя, но не способен к трудовой деятельности, проводит более 50% времени активно. Ухудшение тяжести состояния по шкале EGOС в 3 балла отмечается к 3 месяцу послеоперационного периода, когда были зафиксированы осложнения в виде нутритивной недостаточности по данным лабораторно-инструментальных обследований. В этот период больной ограниченно заботится о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени. После проведенной сопроводительной терапии, с целью коррекции нутритивных нарушений, отмечается положительная динамика по шкале EGOС. К 9-12 месяцу реабилитации на фоне нутритивной поддержки параметр EGOС удерживается на 1 балле. По шкале EGOС состояние в 1 балл описывается следующим образом: ограничение на энергетическую физическую активность, амбулаторное лечение, способен к малоподвижной деятельности: не тяжелая работа на дому, офисный работник.

Выяснено, что средний процент увеличения веса тела больных через 6 месяцев составил 12,7%, через 9 месяцев – 16,1 %, через 12 месяцев – 20,5% (рисунок 9).

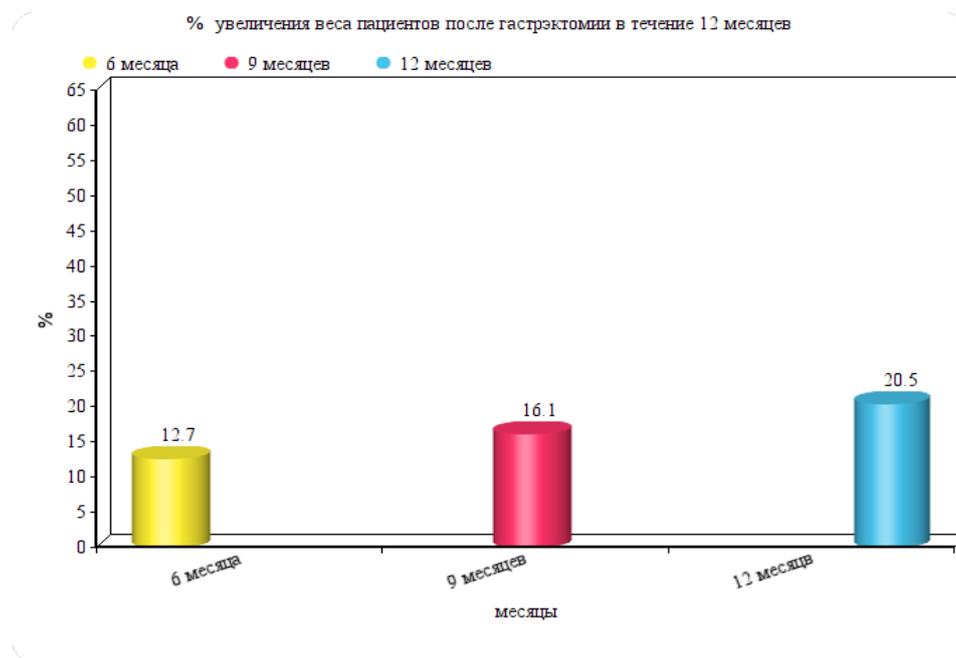


Рисунок 9 - Процент увеличения массы тела пациентов в течение 12 месяцев после гастрэктомии

Показатели массы тела больных через 6,9 и 12 месяцев претерпевали изменения относительно интенсивно, но достаточно

достоверно. Диаграмма, отображающая динамику увеличения массы тела, представлена на рисунке 10.

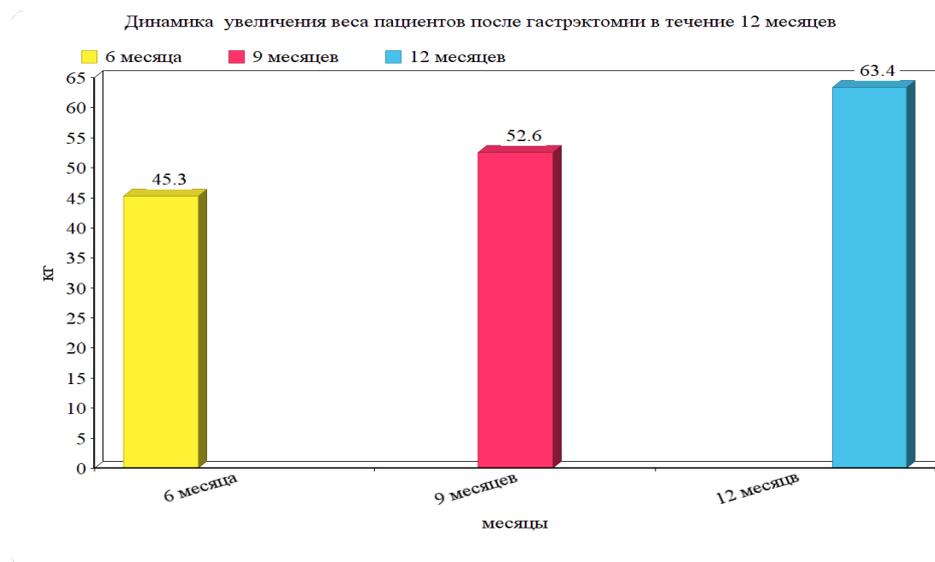


Рисунок 10 - Динамика увеличения веса пациентов в течение 12 месяцев после гастрэктоми

3.3 Результаты коррекции В12 – дефицитной анемии у пациентов после гастрэктоми

В течение периода наблюдения за пациентами после гастрэктоми проводился анализ показателей крови с целью диагностики агастральной анемии. У 12 пациентов из 60 к 9 месяцу наблюдения отмечалось снижение уровня Нв. При детальном обследовании, согласно алгоритму диагностики и лечения анемии при злокачественных новообразованиях, функционального и абсолютного дефицита железа не выявлено. Однако, при определении концентрации цианокобаламина в крови, отмечалось снижение данного показателя ниже 208 пг/мл.

Пациенты были в возрасте от 45 до 70 лет. Распределение В12 - дефицитной анемии по степеням тяжести имело следующий характер: легкая степень - 4, средняя степень - 8, тяжелая степень-0 больных.

При лечении В-12 дефицитной анемии ориентировочной концентрацией гемоглобина было 118-120 г / л [85].

Назначен амбулаторный прием цианокобаламина в дозе 1000 мкг один раз в день внутримышечно в течение 7 дней, следующие 20 дней в дозе 500 мкг один раз в день, затем 500 мкг через день 20 дней. С целью поддержания витамина В12 в крови рекомендовано введение цианокобаламина в дозе 500мкг внутримышечно один раз в месяц пожизненно.

С целью сравнения показателей анализа крови в результате лечения В12-дефицитной анемии на разных этапах (через 7,20 и 40 дней лечения) мы применили непараметрический метод Фридмана для трех и более связанных групп. После применения статистического теста получены следующие результаты:

Число объектов исследования в каждой группе - 12 человек;

Медианы, границы интерквартильного отрезка, значение p (уровень значимости для критерия Фридмана) указаны в таблице - 13.

Таблица 13 - Основные показатели В12 -дефицитной анемии на разных этапах лечения ($p < 0,05$ для критерия Фридмана)

Параметры Нутритивного статуса	До лечения		На 7- день ле чения		На 20- день леч ения		На 40-день леч ения		p
	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	
Гемоглобин (г/л)	82	76;88	112	106; 118	118	115;123	121	118;127	0,001
Цианкобала мин(пг/мл)	133	126,4; 139,6	190	183; 197	201	196;206	209	202; 216	0,000
Ретикулоци ты (%)	0,1	0,08; 0,12	6,4	6,38; 6,42	1,3	1,28; 1,32	1,2	1,18; 1,22	0,001

Где, Me - медиана, Q1;Q3 - интерквартильные значения.

Данное выражение в таблице 13 имеет следующий практический смысл: в границы уровня гемоглобина от 106 до 118 на 7 день лечения попадают 50% пациентов, у 25% уровень гемоглобина будет выше 118 г/л, у 25% ниже – 106 г/л. На 20 день лечения 50% пациентов будут иметь гемоглобин в пределах 115 и 123, у 25% гемоглобина будет выше 123 г/л, у 25% ниже – 115 г/л. На 40 день лечения 50% пациентов будут иметь гемоглобин в пределах 118 и 127, у 25% гемоглобина будет выше 127 г/л, у 25% ниже – 118 г/л.

Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после реабилитационного лечения имеется различие по параметрам В12-дефицитной анемии ($p < 0,05$).

3.4 Результаты лечения демпинг - синдрома у пациентов после гастрэктомии

Демпинг - синдром был диагностирован в 16 случаях из 60. При диагностики демпинг - синдрома определялись основные клинические проявления данного осложнения, которые зафиксированы к 3 месяцу после гастрэктомии (Таблица 14).

Таблица 14 - Клинические проявления демпинг - синдрома у пациентов после гастрэктомии

Клинические проявления демпинг-синдрома	Количество пациентов
Слабость во время еды или через 30,60,180 минут после еды	16
Головокружение	11
Головная боль	10
Чувство жара в теле	11
Повышенное потоотделение	12
Шум в ушах	8
Дрожание конечностей	8
Сердцебиение	10
Спутанное сознание и/или коллапс	0
Диарея	5
Появление абдоминальных болей	2
Тошнота, рвота	7

Согласно проведенным исследованиям следующие симптомы демпинг - синдрома встречались наиболее часто: слабость во время или после еды, сердцебиение, головокружение, повышенное потоотделение, диарея. При оценке симптомов вазомоторного и гастроинтестинального характера по шкале Sigstad, у всех 16 пациентов диагностический индекс был выше 7 баллов.

Ранний демпинг-синдром диагностирован у 12 пациентов, когда симптомы возникали через 30-60 минут после приема пищи, поздний - у 4 пациентов с проявлением симптомов через 60-180 минут.

Провокационная проба с глюкозой была положительна у всех пациентов с клиническим проявлением демпинг - синдрома, то есть отмечалось понижение артериального давления, учащение ЧСС и гипогликемии и повышение гематокрита после теста у пациентов с ранним демпинг - синдромом, и понижение уровня глюкозы в крови через 60-180 минут после теста у пациентов с поздним демпинг - синдромом.

При анализе крови пациентов с клиническим проявлением демпинг - синдрома выявлено, что среднее значение серотонина было в пределах $275,0 \pm 3,5$, что значительно выше референсных значений, наименьшее значение показателя серотонина было равным 271,5нг/мл, наивысшее – 280 нг/мл. Основные показатели исследования крови на содержание серотонина указаны в таблице 15.

Таблица 15 - Показатели уровня серотонина у пациентов с демпинг – синдромом

N	Valid	16
	Missing	0
Mean		275,0
Median		275,3
Mode		275,0
Std. Deviation		3,5
Variance		12,25
Range		8,5
Minimum		271,5
Maximum		280

Где, Valid – допустимые, Missing –выбывшие, Mean - арифметическое среднее измеренных значений, Median- медиана, Mode – мода, Std. Deviation - стандартное отклонение, Variance – дисперсия, Range – размах, Minimum – минимум, Maximum – максимум.

В лечении демпинг - синдрома применялся комплексный подход. Пациентам было рекомендовано питаться дробно и часто. После приема пищи принять горизонтальное положение тела. Разрешаются продукты с низким гликемическим индексом. Исключить молочные продукты и сладости. Не рекомендуется запивать сухую еду. С целью замедления прохождения пищи в тонкий кишечник назначается пектин (Медетопект) по 200 мг 3 раза в сутки. Пациентам был предложен пример меню на 7 дней с учетом имеющегося нарушения.

Пример диеты при демпинг - синдроме:

Первый завтрак: каша гречневая протертая на воде без сахара, хлеб пшеничный -30 г. Прием жидкости (вода 50-100 мл) через 30 минут.

Второй завтрак: омлет паровой.

Обед: суп - пюре из овощей -100 мл, паровые котлеты из мяса курицы (говядины, рыбы) -50 г с пюре из отварных овощей -50 г.

Полдник: яблоко печеное без сахара, отвар шиповника

Ужин: каша геркулесовая на воде без сахара.

Дополнительно через 2 часа-не сладкий кисель.

Из лекарственной терапии пациентам с демпинг - синдромом был назначен синтетический аналог соматостатина — октреотид в дозе 50 мкг 3 раза в день подкожно в течение 7 дней. На фоне лечение аналогом соматостатина у большинства пациентов купировались основные симптомы демпинг - синдрома к 4 дню лечения. Для оценки

эффективности лечения по наличию клинических проявлений до и после лечения был применен статистический тест для проверки гипотезы о различии относительных частот в связанной выборке (таблица 16).

Таблица 16 - Динамика клинических проявлений демпинг - синдрома ($p < 0,05$)

Клинические проявления демпинг - синдрома	До лечения	После лечения
Слабость во время еды или через 15-20 мин после еды	16	3
Головокружение	11	2
Головная боль	10	3
Чувство жара в теле	11	1
Повышенное потоотделение	12	2
Шум в ушах	8	3
Дрожание конечностей	8	1
Сердцебиение	10	0
Спутанное сознание и/или коллапс	0	0
Диарея	5	2
Появление абдоминальных болей	2	0
Тошнота, рвота	7	3

После проведенного лечения проводился повторный провокационный тест с пероральным введением глюкозы. Для проверки различий средних значений параметров после провокационного теста в сравниваемых двух группах (до и после лечения демпинг - синдрома) использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных групп. При выборе критерия учитывался факт малой выборки, хотя распределение признаков в обеих группах было нормальным, а дисперсии равными.

В результате применения статистического теста получены следующие положения:

Число объектов исследования в каждой группе - 16 человек;

Медиана и квартили (уровень значимости для критерия Вилкоксона) указаны в таблице 17.

Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после лечения имеется различие по параметрам провокационного теста в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Для проверки различий средних значений серотонина в сравниваемых двух группах (до и после лечения демпинг-синдрома) использовался критерий Вилкоксона для связанных групп. В результате применения статистического теста получены следующие положения:

Число объектов исследования в каждой группе - 16 человек;

Медиана и квартили (уровень значимости для критерия Вилкоксона) указаны в таблице 18.

Таблица 17 - Параметры провокационного теста до и после лечения демпинг - синдрома ($p < 0,05$)

Показатели через 30 минут после провокационного теста	До лечения		После лечения		p
	Me	Q 1; Q 3	Me	Q 1; Q 3	
АД	80/60	65/45; 95/75;	123/85	110/70; 120/80	0,001
ЧСС	98	95;101	68	65;71	0,001
Гематокрит	55	54,8; 55,2	43	42,8; 43,2	0,001
Глюкоза крови	8,2	7,7;8,7	4,6	4,1; 5,1	0,001
Показатели через 60-180 минут после провокационного теста					
Глюкоза крови	2,9	2,6;3,2	5,2	4,9; 5,5	0,001

Где, Me-медиана, Q1;Q3 –интерквартильные значения

Таблица 18 - Уровень серотонина в крови до и после лечения демпинг-синдрома ($p < 0,05$ для t-критерия Вилкоксона)

Показатели анализа крови	До лечения		После лечения		p
	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	
Серотонин	275,3	271,8; 278,8	145,8	142,3; 149,3	0,001

Где, Me - медиана, Q1;Q3 - интерквартильные значения

Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после лечения имеется различие по параметрам серотонина в сыворотке крови ($p < 0,05$).

3.5 Динамика показателей качества жизни пациентов после гастрэктомии на фоне реабилитационных мероприятий

Согласно постулатам Европейской организации по исследованию и лечению рака исследование качества жизни дает возможность описать и измерить сложную гамму многоплановых нарушений, которые развиваются у онкологического пациента после специального лечения и в период реабилитации, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного. На данный момент в онкологии приобретает актуальность ситуация, когда и врач, и пациент ставят вопрос о повышении КЖ как в течение всего периода лечения, так и после его завершения. В соответствии с руководством Европейской организации по исследованию и лечению рака, подготовленным рабочей группой по оценке качества жизни, кроме клинического ответа на проводимое лечение необходимо оценивать ответ, связанный с качеством жизни.

Как уже отмечалось, выше мониторинг показателей качества жизни у пациентов после гастрэктомии, проводился в течение года, с интервалом в 3 месяца. После оперативного вмешательства (сроком через 3 месяц) определялись исходно низкие показатели качества жизни по функциональным шкалам. Среднее значение физического функционирования составило 39,2 балла, такая же тенденция снижения функционирования ниже 50 баллов отмечено и по другим параметрам функциональных шкал: ролевое, социальное, эмоциональное, когнитивное функционирование. Ухудшение показателей функциональных шкал возможно обусловлено объемом оперативного вмешательства, госпитализацией в онкологический диспансер, необходимостью получать дальнейшее специальное лечение, апатичным состоянием, которое объясняется личностной тревогой об исходе заболевания, а также развитием основной массы нарушений после гастрэктомии, в частности нутритивной недостаточности и демпинг - синдрома.

Что касается симптоматических шкал, в этот период наблюдения зафиксированы низкие показатели по общему статусу здоровья ($38,6 \pm 5,6$) и высокие по симптоматическим шкалам. Среди симптомов с высоким уровнем проявления отмечают такие показатели, как слабость ($70,2 \pm 2,4$), тошнота ($58,4 \pm 5,5$), снижение аппетита ($62,5 \pm 6,5$), нарушение сна ($55,6 \pm 2,3$). Кроме основного общего опросника QLQ C-30 у пациентов проводилось анкетирование специфичным модулем по раку желудка QLQ C-22. В динамике оценивались такие параметры как дисфагия ($15,9 \pm 1,9$), рефлюкс ($22,2 \pm 3,5$), сухость во рту ($22,5 \pm 2,3$), тревога ($66,6 \pm 2,2$), ощущение вкуса еды ($56,6 \pm 1,5$). Полученные данные по показателям качества жизни через 3 месяца после операции обработаны программой SPSS STATISTICS24 и представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 3 месяца после операции (p=0,066)

Шкала	Mean	SD
QLQ C-30		
Общий статус здоровья	38,6	±5,6
Физическое функционирование	39,2	±4,5
Роль в функционировании	40	±2,3
Эмоциональное функционирование	33,5	±3,5
Когнитивное восприятие	35,6	±4,5
Социальное благополучие	40,2	±1,3
Слабость	70,2	±2,4
Тошнота, рвота	58,4	±5,5
Боль	25,6	±5,5
Нарушение сна	55,6	±2,3
Сниженный аппетит	62,5	±6,5
Запор	35,6	±1,6
диарея	22,3	±3,6
Финансовые трудности	49,6	±2,2
QLQ C-22		
Чувство привлекательности для себя	13,8	±2,2
Дисфагия	15,9	±1,9
Рефлюкс	2,2	±0,5
Тревога	66,6	±2,2
Сухость во рту	22,5	±2,3
Улучшение ощущения вкуса еды	56,6	±1,5

Где, Mean - арифметическое среднее измеренных значений, SD - стандартное отклонение

При изучении качества жизни на 6 месяцы после операции зарегистрирована положительная динамика некоторых параметров. Нормализация функциональных параметров в эти сроки обусловлено улучшением адаптационных процессов к новому анатомо-физиологическому состоянию, проведенными реабилитационными мероприятиями и психологической поддержки, как больного, так и его родственников. В результате мониторинга функциональных шкал определено, улучшается физическое функционирование ($48,6 \pm 2,5$) в

сравнении с начальными значениями ($39,2 \pm 4,5$). Кроме того, отмечено рост эмоционально - ролевого функционирования ($43,6 \pm 3,6$) относительно базовых показателей ($33,5 \pm 3,5$). Параметры социального функционирования остаются без видимых изменений, что обусловлено социальной дезадаптацией пациентов, вследствие длительной госпитализации и необходимости частого амбулаторного посещения поликлиники.

Наряду с повышением функциональных шкал отмечается уменьшение проявления симптоматических шкал. Здесь немаловажное значение имеет диагностирование и консервативная коррекция послеоперационных осложнений, связанных с нутритивной недостаточностью, агастральной анемией, демпинг - синдромом. При статистическом анализе зафиксировано снижение таких параметров как слабость ($55,6 \pm 2,2$), нарушение сна ($44,6 \pm 2,2$), отмечается повышение аппетита ($40,2 \pm 3,6$) и улучшение ощущения вкуса еды ($70,5 \pm 1,6$) (Таблица 20).

В течение всего реабилитационного периода по показаниям пациентам проводилась психологическая поддержка в виде бесед, аутотренингов, что имело положительный эффект на психологическое состояние пациентов. Об этом свидетельствуют результаты исследования эмоциональных, ролевых, когнитивных параметров качества жизни. Например, средние показатели эмоционального функционирования по сравнению с исходными показателями (3 - месяц) повысились с $33,5 \pm 3,5$ до $73,8 \pm 3,6$ балла (12 - месяц), показатели ролевого функционирования с $40 \pm 2,3$ до $65,8 \pm 2,5$ балла, шкалы когнитивного восприятия с $35,6 \pm 4,5$ до $50,3 \pm 2,4$ балла. Общий статус здоровья и физическое функционирование также имели положительную динамику (Таблица 21).

На фоне персонализированной диеты у пациентов на 12 месяцы после операции не отмечается ухудшение симптоматической шкалы качества жизни, по некоторым параметрам зафиксировано улучшение. Данные обработаны программой SPSS и представлены в таблице-21.

Таблица 20 - Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 6 месяцев после операции ($p=0,058$)

Шкала	Mean	SD
QLQ C-30		
Общий статус здоровья	42,5	±5,5
Физическое функционирование	48,6	±2,5
Рольное функционирование	42,5	±2,5
Эмоциональное функционирование	43,6	±3,6
Когнитивное восприятие	41,3	±2,4
Социальное благополучие	40,5	±1,9
Слабость	55,6	±2,2
Тошнота, рвота	50,2	±5,6
Боль	12,2	±4,6
Нарушение сна	44,6	±2,2
Сниженный аппетит	40,2	±3,6
Запор	22,2	±2,7
Диарея	11,2	±2,2
Финансовые трудности	49,5	±1,6
QLQ C-22		
Чувство привлекательности для себя	22,2	±2,9
Дисфагия	11,5	±1,5
Рефлюкс	1,5	±0,1
Тревога	50,2	±4,4
Сухость во рту	22,5	±1,2
Улучшение ощущения вкуса еды	70,5	±1,6

Где, Mean - арифметическое среднее измеренных значений, SD - стандартное отклонение

Таблица 21 - Основные показатели качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 через 12 месяцев после операции (p=0,065)

Шкала	Mean	SD
--------------	-------------	-----------

QLQ C-30		
Общий статус здоровья	78,5	±5,5
Физическое функционирование	71,2	±2,5
Ролевое функционирование	65,8	±2,5
Эмоциональное функционирование	73,8	±3,6
Когнитивное восприятие	68,5	±2,4
Социальное благополучие	50,2	±1,9
Слабость	36,6	±2,2
Тошнота, рвота	10,9	±5,6
Боль	8,5	±4,6
Нарушение сна	9,8	±2,2
Сниженный аппетит	10,5	±3,6
Запор	20,1	±2,7
диарея	10,5	±2,2
Финансовые трудности	45,5	±1,6
QLQ C-22		
Привлекательность	33,6	±2,9
Дисфагия	9,5	±1,5
Рефлюкс	0	0
Тревога	38,5	±4,4
Сухость во рту	18,5	±1,2
Улучшение ощущения вкуса еды	66,8	±1,6

Где, Mean - арифметическое среднее измеренных значений, SD - стандартное отклонение

Наглядная динамика средних показателей функциональных и симптоматических шкал в течение 12 месяцев представлена на рисунках 11,12.

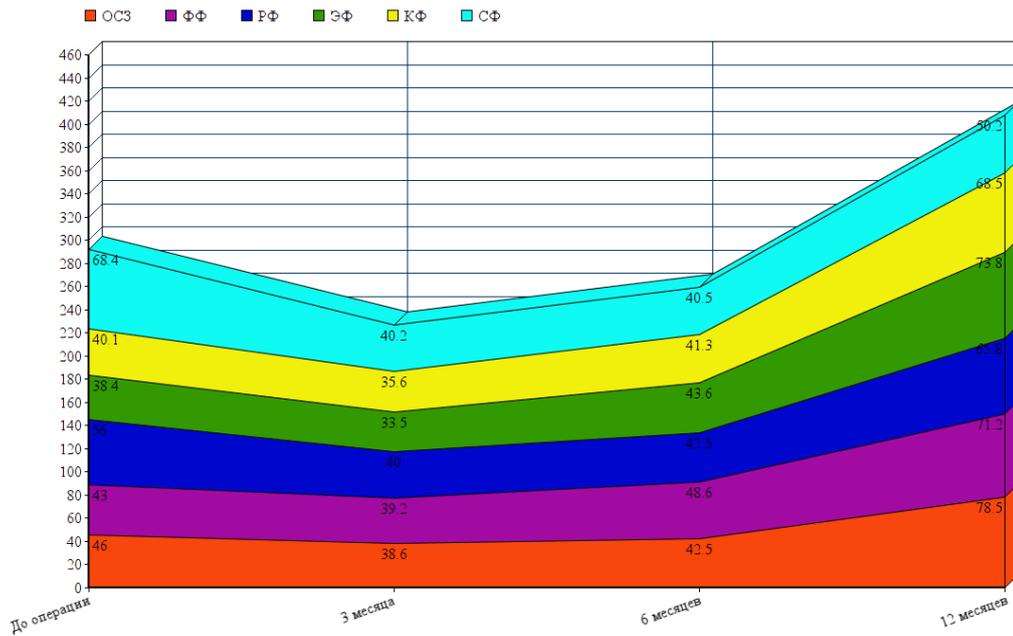


Рисунок 11 – Динамика показателей функциональной шкалы КЖ по анкете EORTC QLQ C30 в течение 12 месяцев после гастрэктомии

Где, ОСЗ - общий статус здоровья, ФФ-физическое функционирование, РФ - ролевое функционирование, ЭФ - эмоциональное функционирование, КФ - когнитивное функционирование, СФ - социальное функционирование

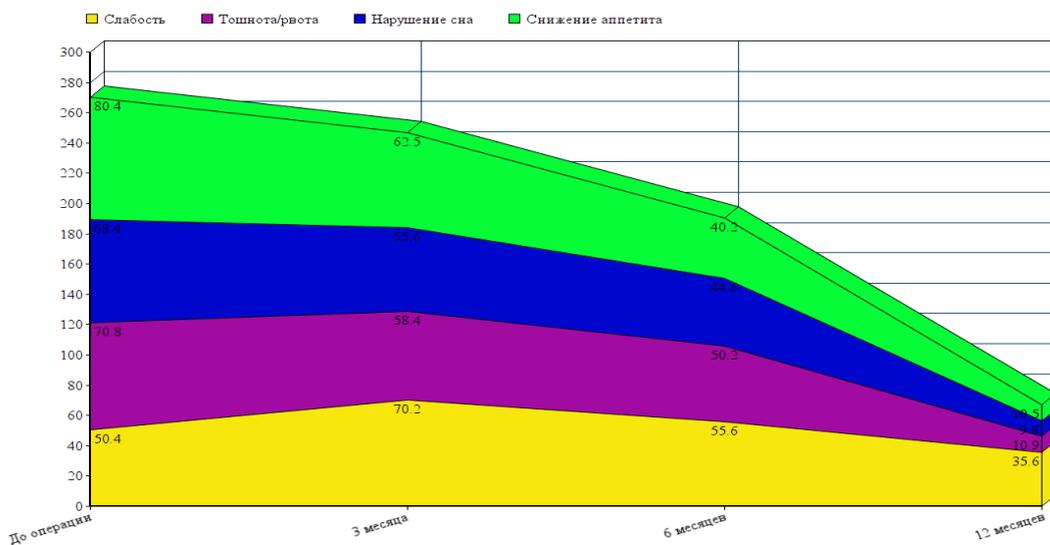


Рисунок 12 - Динамика показателей симптоматических шкал КЖ по анкете EORTC QLQ C30 в течение 12 месяцев после гастрэктомии

В процессе реабилитационных мероприятий происходило улучшение качества жизни больных. У большинства пациентов зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, а также отмечено снижение выраженности актуальных симптомов (слабость, тошнота/рвота, снижение аппетита, нарушение сна).

Проведен анализ связи показателей качества жизни по анкете EORTC QLQ C 30 и весом больных на разных этапах реабилитационного периода (3 и 12 месяцев после гастрэктомии). Применен метод корреляционного анализа по Пирсону. Данные представлены в таблице 22,23.

Таблица 22 – Данные корреляционного анализа показателей КЖ и веса больных (3 после гастрэктомии)

Показатели КЖ	Вес	p
Общий статус здоровья	r=0,89	p=0,002
Физическое функционирование	r=0,92	p=0,000
Роловое функционирование	r=0,79	p=0,001
Эмоциональное функционирование	r=0,56	p=0,000
Когнитивное восприятие	r=0,42	p=0,001
Социальное благополучие	r=0	p=0,12
Слабость	r=0,88	p=0,02
Тошнота/рвота	r=0,98	p=0,00
Сниженный аппетит	r=0,97	p=0,002

Таблица 23 – Данные корреляционного анализа показателей КЖ и веса больных (12 после гастрэктомии)

Показатели КЖ	Вес	p
Общий статус здоровья	r=0,97	p=0,005
Физическое функционирование	r=0,95	p=0,000
Роловое функционирование	r=0,89	p=0,000
Эмоциональное функционирование	r=0,88	p=0,001
Когнитивное восприятие	r=0,89	p=0,001
Социальное благополучие	r=0	p=0,12
Слабость	r=0,95	p=0,000
Тошнота/рвота	r=0,97	p=0,003
Сниженный аппетит	r=0,98	p=0,000

Согласно проведенному анализу имеется сильная корреляционная связь между показателями КЖ и весом пациентов на 3 месяце после гастрэктомии, когда зафиксированы низкие показатели КЖ по функциональным шкалам и высокие показатели по симптоматической шкале. Исключением явилась шкала социального благополучия, которая не имела корреляционной связи с весом пациентов. При анализе связи показателей КЖ и веса пациентов к 12 месяцу динамического наблюдения, так же отмечена сильная корреляционная связь между значительно повышенными показателями функциональной шкалы и сниженными показателями симптоматической шкалы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы хирургического лечения рака желудка были предметом дискуссий на протяжении более ста лет. В своих научных трудах Bozzetti F. и соавторы привели исторические факты о том, что первую субтотальную резекцию желудка выполнил Billroth в 1881 году, а в 1897 году Schlatter выполнил первую тотальную гастрэктомию [1]. И по сегодняшний день лечение РЖ по-прежнему остается актуальным. Хирургический метод является единственным радикальным методом лечения, который включает удаление части или всего желудка вместе с клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами [2].

В современной клинической онкологии существует проблема в протекании раннего и позднего реабилитационного периода, связанная с развитием органических и функциональных нарушений оперированного желудка. М.И. Давыдов и соавторы исследовали поздние результаты гастрэктомии и трактовали, что проблема постгастрэктомиического синдрома, которая возникает вследствие отсутствия желудка до сих пор не теряет свою актуальность [3]. При анализе исследовательских работ относительно последствий гастрэктомии выявлено, что отечественные и зарубежные исследователи изучают данную проблему не только как хирургическую, но и патофизиологическую [4,5].

Постгастрорезекционные синдромы встречаются от 20 до 45% по данным различных авторов [6,7]. По результатам исследования ряда авторов, в каждом четвертом случае у больного после гастрэктомии возникают нарушения пищеварения в различных формах и проявлениях [8]. При постгастрэктомиических синдромах ухудшается качество жизни, снижается работоспособность, что в свою очередь нередко приводит к инвалидизации [9].

Таким образом, несмотря на достаточные успехи в развитии хирургии рака желудка остаются нерешенными вопросы профилактики и лечения ранних и поздних послеоперационных нарушений.

Для решения указанных проблем нами были поставлены следующие задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости функциональных нарушений после гастрэктомии в реабилитационном периоде
2. Систематизировать подход в лечении выявленных функциональных нарушений после гастрэктомии
3. Исследовать динамику повышения массы тела пациентов после гастрэктомии на фоне реабилитационных мероприятий;
4. Определить качество жизни пациентов после гастрэктомии на разных сроках реабилитационного периода

Материалы и методы исследования: информационно – аналитический; количественный и качественный методы статистического

анализа; клиническое исследование 60 больных с диагнозом Рак желудка (I, II, III стадии). В реабилитационном периоде после гастрэктомии длительность наблюдения данной категории больных составила 1,3,6,9, 12 месяцев. В указанные сроки было произведено динамическое исследование одной группы пациентов с вышеуказанным диагнозом; анализы крови (гемоглобин, MCV, TSAT, сывороточный ферритин, общий белок, альбумин, калий, натрий, кальций, серотонин и т.д.); определение индексов массы тела, процент потери веса за 6 месяцев, оценка общего состояния по шкале EGOС; анкетирование больных, опрос по EORTC QLQ C-30/C22; инструментальные исследования больных ФГДС, R - графия (скопия) желудочно-кишечного тракта.

Предметом исследования были: больные с диагнозом рак желудка с осложнениями после гастрэктомии; истории болезни, амбулаторные карты; результаты лабораторно - инструментальных исследований.

Среди исследованных больных - 42 мужчин (70%) и 18 женщин (30%). Возраст пациентов находился в пределах от 45 до 70 лет, средний возраст составил 58,5 лет.

Пациентов распределили в зависимости от стадии рака желудка:

7 пациентов — I стадия (T1-2N0-1M0)

31 пациент- II стадия (T1-4aN0-3M0)

22 пациента - III стадия (T2-4vN0-3M0-1)

В работе было подтверждено, что наиболее частым осложнением после гастрэктомии является нутритивная недостаточность, которое объясняет необходимость нутритивной поддержки [57].

Интерес к течению реабилитационного периода после гастрэктомии вызван следующими аспектами:

- отсутствием алгоритмов лечения осложнений после гастрэктомии;
- отсутствием широкого применения анкет по определению качества жизни у пациентов онкологического профиля;

В течение исследовательского периода проводилась консервативная коррекция реабилитационных мероприятий в зависимости от развития определенного осложнения. Конечными точками эффективности реабилитационных мероприятий было: уменьшение клинических симптомов выявленных функциональных нарушений после гастрэктомии, повышения массы тела (МТ), улучшение качества жизни больного.

В обязательном порядке у всех пациентов оценивался ИМТ, процент потери веса за 6 месяцев, общее состояние по шкале ECOG, общий белок и альбумин. Риск развития нутритивной недостаточности согласно рекомендациям Malnutrition Universal screening tool: ИМТ<18,5 кг/м², Subjective Global Assesment Grade (≈ECOG≥2), сывороточный альбумин <30 г/л.

Параметры нутритивного статуса у пациентов оценивались до гастрэктомии и в динамике через 1,3, 6,9 и 12 месяцев. К 3 месяцу послеоперационного наблюдения у 32 из 60 больных диагностирован

высокий риск развития нутритивной недостаточности. Методом описательной статистики нами было выявлено, что медиана индекса массы тела наблюдаемых больных к 3 месяцу составило 17,8 кг/м², интерквартильные значения от 17,1 до 18,4 кг/м². Медиана шкалы ECOG соответствовало 3 баллам, интерквартильные значения от 2 до 3 баллов. Медиана сывороточного альбумина -27,2 г/л, интерквартильные значения от 26,4 до 28,0 г/л. Медиана общего белка — 52,2 г/л, интерквартильные значения от 50,3 до 54,1 г/л.

Учитывая, высокий риск развития нутритивной недостаточности у 32 пациентов после гастрэктомии, мы систематизировали алгоритм коррекции питательного статуса.

Первым этапом в коррекции нутритивных нарушений пациентам в индивидуальном порядке назначалась высококалорийная диетотерапия. Для каждого пациента индивидуально составлялось меню на 7 дней с учетом его энергетических потребностей, а так же финансовой возможности. С целью возмещения желудочных ферментов назначен желудочный сок по 15-30 мл 3 раза в день во время приема пищи. А так же как альтернатива желудочного сока пищеварительное ферментное средство Бетаин пепсин по 0,5 г 3 раза в сутки.

Вторым этапом с целью устранения дефицита основных нутриентов в диетотерапию включены специальные растворы для энтерального питания. Применялись две основные методики нутритивной поддержки: сипинг-прием энтеральных смесей через трубочку небольшими глотками и парентеральное питание.

Методом сипинга энтеральные смеси применялись между приемами пищи в течение дня небольшими порциями (1-3 флакона в сутки). Учитывая тяжесть нутритивной недостаточности, а так же неэффективность энтерального питания по показаниям рекомендовалось парентеральное питание. В этих целях из арсенала смесей для парентерального питания нами был выбран препарат, состоящий из нескольких аминокислот, глюкозы и жировой эмульсии. Лечение нутритивными смесями в среднем составило 20 дней. Далее пациентам было рекомендовано придерживаться высококалорийной диеты.

После нутритивной коррекции проводился сравнительный анализ показателей питательного статуса. Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после реабилитационного лечения имеется различие по параметрам нутритивного статуса ($p < 0,05$). Повысился ИМТ (с 17,8 кг/м² до 18,0 кг/м²), имеет место улучшение общего состояния по шкале ECOG (снижение с 3 до 2 баллов). Показатели анализа крови относительно общего белка и сывороточного альбумина также имеют положительную динамику (повышение общего белка с 52,2 г/л до 57,3 г/л, сывороточного альбумина с 27,2 г/л до 28,3 г/л).

Выяснено, что средний процент увеличения веса тела больных через 6 месяц составил 12,7%, через 9 месяца – 16,1 %, через 12 месяцев – 20,5%.

Статистический анализ показателей ИМТ, белковой фракции, EGOС, в динамике послеоперационного наблюдения, пациентов после гастрэктомии, показал статистически и клинически значимое динамическое повышение в сроки наблюдения от 3 месяцев до 1 года ($p < 0,05$) после коррекции нутритивной недостаточности и на фоне поддерживающей питательной диеты.

В течение периода наблюдения за пациентами после гастрэктомии проводился анализ показателей крови с целью диагностики агастральной анемии. Обследовав и проанализировав биохимические показатели крови больных, мы получили пониженный уровень содержания Hb в крови равный 82 г/л (при норме – 120-140г/л). Выявлено, что у 50% пациентов уровень Hb варьировал в пределах 76 и 88 г/л, при этом у 25% пациентов Hb был ниже 76 г/л и у 25 % - выше 88 г/л. При дальнейшем детальном обследовании пациентов с пониженным уровнем Hb , абсолютного и функционального дефицита железа выявлено не было. Однако имело место снижение концентрации цианокобаламина до 133 пг/мл. И так из общего числа пациентов (60 человек) В12-дефицитная анемия нами отмечена в 20% (12 человек) случаях к 9 месяцу динамического наблюдения. При лечении В-12 дефицитной анемии ориентировочной концентрацией гемоглобина было 118-120 г / л [85].

Назначен амбулаторный прием цианокобаламина в дозе 1000 мкг один раз в день внутримышечно в течение 7 дней, следующие 20 дней в дозе 500 мкг один раз в день, затем 500 мкг через день 20 дней. С целью поддержания витамина В12 в крови рекомендовано введение цианокобаламина в дозе 500мкг внутримышечно один раз в месяц пожизненно.

С целью сравнения показателей анализа крови в результате лечения В12-дефицитной анемии на разных этапах (через 7,20 и 40 дней лечения) мы применили непараметрический метод Фридмана для трех и более связанных групп. После применения статистического теста получены следующие результаты: в границы уровня гемоглобина от 106 до 118 на 7 день лечения попадают 50% пациентов, у 25% уровень гемоглобина будет выше 118 г/л, у 25% ниже – 106 г/л. На 20 день лечения 50% пациентов будут иметь гемоглобин в пределах 115 и 123, у 25% гемоглобина будет выше 123 г/л, у 25% ниже – 115 г/л. На 40 день лечения 50% пациентов будут иметь гемоглобин в пределах 118 и 127, у 25% гемоглобина будет выше 127 г/л, у 25% ниже – 118 г/л.

Согласно полученным данным статистического анализа в группах наблюдения до и после коррекции анемии имеется различие по параметрам В12-дефицитной анемии в пользу повышения уровня Hb ($p < 0,05$).

Демпинг-синдром был диагностирован в 16 случаях из 60. При диагностике демпинг - синдрома определялись основные клинические проявления данного осложнения, которые зафиксированы к 3 месяцу после гастрэктомии. Согласно проведенным исследованиям следующие симптомы демпинг - синдрома встречались наиболее часто: слабость во время или после еды, сердцебиение, головокружение, повышенное потоотделение, диарея. При оценке симптомов вазомоторного и гастроинтестинального характера по шкале Sigstad, у всех 16 пациентов диагностический индекс был выше 7 баллов.

Ранний демпинг-синдром диагностирован у 12 пациентов, когда симптомы возникали через 30-60 минут после приема пищи, поздний - у 4 пациентов с проявлением симптомов через 60-180 минут.

Провокационная проба с глюкозой была положительна у всех пациентов с клиническим проявлением демпинг - синдрома, то есть отмечалось понижение АД, учащение ЧСС и гипогликемии и повышение гематокрита после теста у пациентов с ранним демпинг - синдромом, и понижение уровня глюкозы в крови через 60-180 минут после теста у пациентов с поздним демпинг - синдромом.

При анализе крови пациентов с клиническим проявлением демпинг - синдрома выявлено, что среднее значение серотонина было в пределах $275,0 \pm 3,5$, что значительно выше референсных значений, наименьшее значение показателя серотонина было равным 271,5нг/мл, наивысшее – 280 нг/мл.

В лечении демпинг - синдрома нами так же был систематизирован алгоритм коррекции демпинг-синдрома, опираясь на доказательную базу [19]. Первым этапом рекомендуется назначить индивидуальную диету с низкогликемическим индексом с включением пектина (10-15г) при каждом приеме пищи. При разъяснении режима поведения во время и после приема пищи акцентировать внимание пациента на следующие моменты: питаться малыми порциями еды, прием жидкости через 30 минут после приема сухой пищи, включить в рацион белки, клетчатку, исключить из рациона легкоусвояемые углеводы, есть медленно, тщательно прожевывая пищу, принять горизонтальное положение после еды в течение 30 минут. Из медикаментозной терапии рекомендуется синтетические аналоги соматостатина.

По результатам исследования на фоне комплексной терапии с применением синтетического аналога соматостатина у большинства пациентов купировались основные симптомы демпинг - синдрома к 4 дню лечения.

Относительно уровня серотонина в крови при сравнении результатов до и после лечения имеется различие в пользу снижения ($p < 0,05$). После 7 – дневного лекарственного лечения демпинг – синдрома, пациентам рекомендовалось придерживаться, индивидуально

назначенной, схемы диеты. На фоне которой пациенты не отмечали повторные проявления демпинг-синдрома.

Как уже отмечалось, выше мониторинг показателей качества жизни у пациентов после гастрэктомии, проводился в течение года, с интервалом в 3 месяца. После оперативного вмешательства (сроком через 3 месяц) определялись исходно низкие показатели качества жизни по функциональным шкалам. Среднее значение физического функционирования составило 39,2 балла, такая же тенденция снижения функционирования ниже 50 баллов отмечено и по другим параметрам функциональных шкал: ролевое, социальное, эмоциональное, когнитивное функционирование. Ухудшение показателей функциональных шкал возможно обусловлено объемом оперативного вмешательства, госпитализацией в онкологический диспансер, необходимостью получать дальнейшее специальное лечение, апатичным состоянием, которое объясняется личностной тревогой об исходе заболевания, а также развитием основной массы нарушений после гастрэктомии, в частности нутритивной недостаточности и демпинг-синдрома.

Что касается симптоматических шкал, в этот период наблюдения зафиксированы низкие показатели по общему статусу здоровья ($38,6 \pm 5,6$) и высокие по симптоматическим шкалам. Среди симптомов с высоким уровнем проявления отмечаются такие показатели, как слабость ($70,2 \pm 2,4$), тошнота ($58,4 \pm 5,5$), снижение аппетита ($62,5 \pm 6,5$), нарушение сна ($55,6 \pm 2,3$). Кроме основного общего опросника QLQ C-30 у пациентов проводилось анкетирование специфичным модулем по раку желудка QLQ C-22. В динамике оценивались такие параметры как дисфагия ($15,9 \pm 1,9$), рефлюкс ($22,2 \pm 3,5$), сухость во рту ($22,5 \pm 2,3$), тревога ($66,6 \pm 2,2$), ощущение вкуса еды ($56,6 \pm 1,5$).

При изучении качества жизни на 6 месяцы после операции зарегистрирована положительная динамика некоторых параметров. Нормализация функциональных параметров в эти сроки обусловлено улучшением адаптационных процессов к новому анатомо-физиологическому состоянию, проведенными реабилитационными мероприятиями и психологической поддержки, как больного, так и его родственников. В результате мониторинга функциональных шкал определено, улучшается физическое функционирование ($48,6 \pm 2,5$) в сравнении с начальными значениями ($39,2 \pm 4,5$). Кроме того, отмечено рост эмоционально - ролевого функционирования ($43,6 \pm 3,6$) относительно базовых показателей ($33,5 \pm 3,5$). Параметры социального функционирования остаются без видимых изменений, что обусловлено социальной дезадаптацией пациентов, вследствие длительной госпитализации и необходимости частого амбулаторного посещения поликлиники.

Наряду с повышением функциональных шкал отмечается уменьшение проявления симптоматических шкал. Здесь немаловажное значение имеет диагностирование и консервативная коррекция послеоперационных осложнений, связанных с нутритивной недостаточностью, агастральной анемией, демпинг - синдромом. При статистическом анализе зафиксировано снижение таких параметров как слабость ($55,6 \pm 2,2$), нарушение сна ($44,6 \pm 2,2$), отмечается повышение аппетита ($40,2 \pm 3,6$) и улучшение ощущения вкуса еды ($70,5 \pm 1,6$).

В течение всего реабилитационного периода по показаниям пациентам проводилась психологическая поддержка в виде бесед, аутотренингов, что имело положительный эффект на психологическое состояние пациентов. Об этом свидетельствуют результаты исследования эмоциональных, ролевых, когнитивных параметров качества жизни. Например, средние показатели эмоционального функционирования по сравнению с исходными показателями (3 - месяц) повысились с $33,5 \pm 3,5$ до $73,8 \pm 3,6$ балла (12 - месяц), показатели ролевого функционирования с $40 \pm 2,3$ до $65,8 \pm 2,5$ балла, шкалы когнитивного восприятия с $35,6 \pm 4,5$ до $50,3 \pm 2,4$ балла. Общий статус здоровья и физическое функционирование также имели положительную динамику.

На фоне персонализированной диеты у пациентов на 12 месяцы после операции не отмечается ухудшение симптоматической шкалы качества жизни, по некоторым параметрам зафиксировано улучшение.

Таким образом, реабилитационная комплексная терапия пациентов с нарушениями после гастрэктомии при раке желудка должна включать: назначение индивидуальной диеты, применение нутритивной поддержки, медикаментозную коррекцию, что способствует улучшению адаптационных - компенсаторных процессов в организме и улучшает качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В реабилитационном периоде после гастрэктомии частыми нарушениями в раннем периоде являлись нутритивная недостаточность 53,3% (32 пациента) и демпинг-синдром 26,7% (16 пациентов), в позднем периоде – В12 - дефицитная анемия 20% (12 пациентов).
2. Систематизированные алгоритмы лечения нутритивной недостаточности, демпинг - синдрома и В12-дефицитной анемии у больных после гастрэктомии способствуют купированию клинических проявлений данных осложнений и повышению массы тела.
3. Динамика повышения веса больных после гастрэктомии в результате реабилитационных мероприятий показала следующий результат - средний процент увеличения веса тела больных через 6 месяцев составил 12,7%, через 9 месяцев – 16,1 %, через 12 месяцев – 20,5%. Так же выявлена значимая корреляционная связь между показателями качества жизни и весом пациентов.
4. Ухудшение параметров качества жизни по анкете EORTC QLQ C30/C22 отмечалось к 3 месяцу динамического наблюдения, что соответствовало периоду развития основных нарушений после гастрэктомии. Своевременное реабилитационное лечение обеспечивает более выраженный и длительный эффект с достоверным улучшением показателей функциональной шкалы к 12 месяцу: повышение эмоционального функционирования на 40,3 балла, физического функционирования на 32 балла, общего статуса здоровья на 28,1 баллов, а так же снижение симптоматической шкалы: снижение аппетита на 30,9 балла, тошноты/рвоты на 36,1 баллов, слабости на 33,6 баллов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики нутритивной недостаточности необходим регулярный мониторинг (с интервалом в каждые 3 месяца) - ИМТ, % снижения массы тела, общего состояния по шкале ECOG, а также белковой фракции сыворотки крови. При высоком риске нутритивной недостаточности применять высококалорийную диету (белки -100-150 г, жиры 90 г, углевода 250 г, энергетическая ценность 20-25 ккал/кг), энтеральные смеси методом сипинга, а так же парентеральные смеси по показаниям.
2. В диагностике демпинг - синдрома рекомендуется оценивать наличия вазомоторных и гастроинтестинальных симптомов по шкале Sigstad, проводить провокационный тест и определять уровень серотонина в крови. В лечении демпинг - синдрома необходим комплексный подход с назначением низкогликемической диеты с включением пектина при каждом приеме пищи и назначать синтетические аналоги соматостатина (50 мкг подкожно в течение 7 дней).
3. При сниженном уровне гемоглобина необходимо детальный анализ крови с определением концентрации цианокобаламина для диагностики В12-дефицитной анемии. Для лечения данного нарушения назначать цианокобаламин инъекционно, с пожизненной рекомендацией применения витамина В12 один раз в месяц в дозе 500 мкг.
4. С целью улучшения пищеварения всем пациентам после гастрэктомии необходимо рекомендовать желудочный сок по 30мл раза в день или его пепсинсодержащие аналоги –Бетаин пепсин по 500 мг 3 раза в день , предварительно растворив в 100 мл воды .

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group// *Ann Surg.* - 1999;230(2):170–178.
2. М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, И.С. Стилиди, Б.Е. Полоцкий, М.Д. Тер-Ованесов. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза// *Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН.*– 2003.– N1.– С.82–89
3. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Конюхов Г.В. Варианты тонкокишечной пластики гастрэктомии по поводу рака // *Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН.*– 2005.– N2.– С.35-40
4. Muto T., Kamiya J., Sawada T. et al. Small «flat» adenoma of the large bowel with special reference to its clinicopathological feature // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – Vol. 28. – P. 857–861.
5. Eagon JC1, Miedema BW, Kelly KA. Postgastrectomy syndromes// *Surg Clin North Am.* -1992 Apr;72(2):445-65.
6. В.В. Жебровский. Ранние и поздние операционные осложнения в хирургии органов пищеварения.-М., 2000.-862с.
7. А.А. Шалимов, А.П. Радзиховский . Хирургия желудка.- М., 2004.- 340с
8. Schölmerich J Postgastrectomy syndromes-diagnosis and treatment// *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*-2004 Oct;18(5):917-33.
9. П.Н. Зубарев. Пострезекционные и постгастрэктомические болезни// *Практическая онкология.*- 2001.- №3(7).
10. С.В. Волков. Гастрэктомия и ее последствия: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения постгастрэктомических синдромов и их сочетанных форм. - Саранск, 2013.
11. Jung DH, Lee HJ, Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee KU, Yang HK. Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery// *Gastric Cancer.* -2013 Jul;16(3):377-82.
12. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study// *Transfusion.* -2007 Aug;47(8):1468-80.
13. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans// *Anesthesiology.* -2000 Jun;92(6):1646-52.
14. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic

anemia//Anesthesiology.- 2002 Apr; 96(4):871-7.

15. Liang YX, Guo HH, Deng JY, Wang BG, Ding XW, Wang XN, Zhang L, Liang H. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer//World J Gastroenterol. 2013 Sep 7;19(33):5542-50.

16. Adachi Y, Mimori K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Morbidity after D2 and D3 gastrectomy for node-positive gastric carcinoma//J Am Coll Surg. -1997 Mar;184(3):240-250.

17. Daniel Reim, Young-Woo Kim, Byung Ho Nam, Mi-Jung Kim, Jeong Hwan Yook, Young Kyu Park, Sung Hoon Roh, Wan Sik Yu, FAIRY: a randomized controlled patient-blind phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject®) to placebo in patients with acute isovolemic anemia after gastrectomy - study protocol for a randomized controlled trial.

18. [Imamura H](#), [Nishikawa K](#), [Kishi K](#), [Inoue K](#), [Matsuyama J](#), [Akamaru Y](#), [Kimura Y](#), [Tamura S](#), [Kawabata R](#), [Kawada J](#), [Fujiwara Y](#), [Kawase T](#), [Fukui J](#), [Takagi M](#), Takeno, Shimokawa. Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. //Ann Surg Oncol. - 2016 Sep;23(9):2928-35.

19. A. P. van Beek, M. Emous, M. Laville, J. Tack. Dumping syndrome after esophageal, gastric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management/ Systematic review .-Obesity Reviews.-2016. Impact Factor: 7.51

20. Tack J, Arts J, [Caenepeel P](#), De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome//Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;6(10):583-90.

21. Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J. Health-related quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer//Eur J Surg Oncol.- 2010 Feb;36(2):148-54

22. Kim AR, Cho J, Hsu YJ, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Yun YH, Kim S. Changes of quality of life in gastric cancer patients after curative resection: a longitudinal cohort study in Korea//Ann Surg.- 2012 Dec;256(6):1008-13.

23. N. K. Aaronson The European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international: Clinical trials in oncology //Nat. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85 (5). – P. 365–375.

24. N. K. Aaronson et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 and modules: A quality of life instrument for use in international: Clinical trials in oncology // Nat. Cancer Inst. – 2014. – Vol. 97 (4). – P. 245-295.

25. Snyder CF1, Aaronson NK. Use of patient-reported outcomes in clinical practice//Lancet. -2009 Aug 1;374(9687):369-70.

26. Innerkofler PC1, Guenther V, Rehder P, Kopp M, Nguyen-Van-Tam

DP, Giesinger JM, Holzner B. Improvement of quality of life, anxiety and depression after surgery in patients with stress urinary incontinence: results of a longitudinal short-term follow-up//Health Qual Life Outcomes. -2008 Sep 29;6:72.

27. С.И.Игисинов, Г.С.Игисинова, Н.А.Аманбеков, С.Тажобаева Региональные особенности рака желудка в Казахстане// Онкология и радиология Казахстана. -2014.-№3-4.-С.34-34.

28. Levi F, LaVecchia C, Te VC. Descriptive epidemiology of adenocarcinomas of the cardia and distal stomach in the Swiss Canton of Vaud . - 1990; 76 : 167-171.

29. Møller H1. Incidence of cancer of oesophagus, cardia and stomach in Denmark// Eur J Cancer Prev.- 1992.- Feb;1(2):159-64.

30. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE, Tretli S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites//Int J Cancer.- 1997 May 2; 71(3):340-4.

31. Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in New Zealand//Int J Epidemiol. -1996 Oct;25(5):941-7.

32. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction//Gastroenterology. -2003.- Feb;

33. Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia 1978-1992//Int J Epidemiol.- 2000 Oct;25(5):941-965.

34. Malvezzi M, Bonifazi M, Bertuccio P, et al. An age-period-cohort analysis of gastric cancer mortality from 1950 to 2007 in Europe// Ann Epidemiol.-2010;20:898-905

35. Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970// Br J Surg. - 2002; 79: 293-9.

36. Dassen AE, Dikken JL, van de Velde CJ, et al. Changes in treatment patterns and their influence on long-term survival in patients with stages I-III gastric cancer in The Netherlands// Int J Cancer.- 2013;133:1859-66.

37. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году. Астана, 2016 г.

38. T. Gotoda, M. Sasako, H.E.A. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer // British Journal of Surgery.- 2001. – 88.– P. 444–449

39. А.З. Гусейнов, Н.А. Карасева. Рубцующаяся язва и рак желудка: эндоскопические критерии диагностики // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание).– 2012.– № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4125.pdf>

40. М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология.– 2000.– Том 2.– N1.– С. 4–10.
41. Yamao T., Shirao K., Ono H. et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma // Cancer. – 2004– Vol.77. – P.602.
42. А.З.Гусейнов, Д.А.Истомин, Т.А. Истомин, Т.А. Гусейнов. Объем оперативных вмешательств при раке желудка: современные тенденции// Вестник новых медицинских технологии – 2013 – N 1 Электронный журнал
43. А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. - Москва, ИздАТ. - 2000. - 157 с
44. Ершов В.В. Чрезбрюшинная гастрэктомия в современной плановой и ургентной хирургии: автореф. дис. д.м.н. - Н.Новгород. - 2001.
45. В.И. Чиссов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко Непосредственные результаты комбинированных операций при раке желудка// Анналы хирургии.-2007.-№6.- С. 45-48.
46. Nogueira C. Early Gastric Cancer: Ten years of Experience // World J Surg. – 2002. – Vol. 26. - № 3. - P. 330 - 334.
47. В.С. Маят, Ю.М. Панцырев. Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.,1968.
48. Г.Р.Аскерханов,У.З. Загиров, А.С.Гаджиев. Болезни оперированного желудка. – М.: Медпрактика, 1999. – 152 с.
49. Lee HJ, Han DS, Kong SH, Lee KU Hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery//Gastric Cancer.- 2016 Sep 25; 18(3):405-221
50. Amato A, Pescatori M.Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer//Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;
51. Weber RS, Jabbour N, Martin RC 2nd.Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer//Ann Surg Oncol. -2008 Jan;15(1):34-45. Epub 2007 Oct 18.
52. Eder AF, Chambers LA.Arch Pathol Lab Med.Noninfectious complications of blood transfusion.- 2007 May;131(5):708-18.
53. Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, Maithel SK, Sarmiento JM, Delman KA, Staley CA 3rd, Kooby DA. Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma//Ann Surg Oncol.- 2011 May;18(5):1327-34.
54. Wang CC, Iyer SG, Low JK, Lin CY, Wang SH, Lu SN, Chen CL.Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma//Ann Surg Oncol. 2009 Jul;16(7):1832-42.
55. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group España.A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in

patients undergoing major elective surgery//Br J Anaesth. -2011 Sep;107(3):477-8.

56. Jun JH1, Yoo JE1, Lee JA1, Kim YS1, Sunwoo S2, Kim BS3, Yook JH3. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016 Apr;28:162-8.

57. Baldwin C, Weekes CE. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials//*J Hum Nutr Diet.*-2012 Oct;25(5):411-26.

58. Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Langenbecks. Epub ahead of print]Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients// *Arch Surg.*-2016 Nov 2.

59. Cadegiani FA, Silva OS Acarbose promotes remission of both early and late dumping syndromes in post-bariatric patients//*Diabetes Metab Syndr Obes.*-2016 Dec 7;9:443-446.

60. Penning C, Vecht J, Masclee AA. Efficacy of depot long-acting release octreotide therapy in severe dumping syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 15;22(10):963-9.

61. [Bernard Shan](#), [Leonard Shan](#), [David Morris](#), [Sanjeev Golani](#), and [Akshat Saxena](#) . Systematic review on quality of life outcomes after gastrectomy for gastric carcinoma/ *Ann Surg Oncol.*- 2011 May;18(5):1327-34.

62. Lutz M.P. First St Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference 2012 Expert Panel. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer// *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48 (16), Nov. – P. 2941–2953.

63. Т.И.Ионова, А.А.Новик, Ю.А.Сухонос. Понятие качества жизни онкологических пациентов// *Онкология.* Т2. №1-2.2000.

64. Н.Н. Блинов, И.П. Комяков, В.В. Лазо. Пути повышения качества жизни онкологических больных. Пособие для врачей онкологов и научных работников. Спб.1996 г.18с;

65. Н.Н. Блинов, В.А. Чулкова. Роль психонкологии в лечении онкологических больных//*Вопросы онкологии.*- 1996;(5):70-3;

66. Н.Н.Блинов, И.П. Комяков, В.А. Чулкова Комплексное лечение- путь к улучшению качества жизни онкологических больных// *Вопросы онкологии.*- 1997; (1):67-71.

67. А.А.Novik , Т.И. Lonova On the origin of St. Petersburg quality of life study group. *Quality of life Newsletter.*- 1998 (March)15.

68. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae JM.Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial//*Ann Surg.*- 2008 Nov;248(5):721-7

69. Spector NM, Hicks FD, Pickleman J. Quality of life and symptoms after surgery for gastroesophageal cancer: a pilot study//Gastroenterol Nurs. -2002 May-Jun;25(3):120-5
70. Díaz De Liaño A, Oteiza Martínez F, Ciga MA, Aizcorbe M, Cobo F, Trujillo R. Br Impact of surgical procedure for gastric cancer on quality of life//J Surg.- 2003 Jan;90(1):91-4.
71. Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, Ю.Д. Каминский. Качество жизни после функционально-щадящего хирургического лечения больных раком желудка//Онкохирургия. – 2013. – № 1. – С. 34–38.
72. А.А. Новик, Т.И. Ионова Современные стандарты исследования качества жизни в онкологии//Вестн. межнац. центра исследования качества жизни. – 2007. – № 9–10. – С. 15–25.
73. Coates A. Quality of life and supportive care. Support Care Cancer. 1997. Vol. 5. P. 435-438. Forth Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research// Abstracts . Quality Life Res.- 1997. Vol. 7/8. P. 613-7
74. А.А.Новик , Т.И. Ионова , П. Кайнд Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: «Элби», 1999. - 140 с.
75. Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22//World J Surg. -2011 Feb;35(2):357-64.
76. Velikova G1, Brown JM, Smith AB, Selby PJ. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor-patient interactions in oncology//Br J Cancer.- 2002 Jan 7;86(1):51-9.
77. N.K.Aaronson , A.Cull ,S. Kaasa , M. Sprangers. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology . Int. J. Ment. Health. – 1994. – Vol. 23. – P. 75-9641.
78. Van de Poll-Franse LV1, Mols F, Gundy CM, Creutzberg CL, Nout RA, Verdonck-de Leeuw IM, Taphoorn MJ, Aaronson NK. Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population//Eur J Cancer. -2011 Mar;47(5):667-75.
79. Hokschi B, Ablassmaier B, Zieren J, Müller JM. Quality of life after gastrectomy: Longmire's reconstruction alone compared with additional pouch reconstruction//World J Surg. -2002 Mar;26(3):335-41. Epub 2002 Jan 18.
80. Kono K, Iizuka H, Sekikawa T, Sugai H, Takahashi A, Fujii H, Matsumoto Y. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy//Am J Surg.- 2003 Feb;185(2):150-4.
81. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, Doniec JM, Küchler T, Kremer B. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life//World J Surg.-2004 Mar 17.
82. Государственная программа развития здравоохранения Республики

Казахстан «Денсаулық» на 2016-2017 годы.

83. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы

(утверждена постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366)

84. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. // J. Clinical Nutrition 28 (2009) p.445–454.

85. Практические рекомендации Рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии /М-2014 г.

