

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Болдырева Татьяна Сергеевна

**Современные методы оценки и коррекции кахексии при резектабельном  
раке желудка**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент  
Лядов Владимир Константинович

Москва – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Эпидемиология рака желудка.....	15
1.2 Современная тактика и результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка.....	16
1.3 Современное определение и диагностические критерии кахексии и саркопении.....	18
1.4 Патофизиология кахексии и саркопении .....	24
1.5 Клиническое значение кахексии в лечении больных с резектабельными опухолями желудка .....	27
1.6 Современные подходы к коррекции кахексии.....	28
1.6.1 Фармакологическая терапия.....	28
1.6.2 Нутритивная поддержка.....	30
1.6.3 Преабилитация .....	33
1.7 Резюме.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.1.1 Схема исследования .....	37
2.1.2 Критерии включения/невключения .....	39
2.1.3 Конечные точки исследования .....	40
2.2 Общая характеристика пациентов.....	42
2.3 Предоперационное обследование .....	45
2.4 Характеристика пациентов (1 этап исследования).....	47
2.5 Методы диагностики кахексии и саркопении.....	49
2.6 Характеристика пациентов (2 этап исследования).....	51
2.7 Методические аспекты дистанционной мультимодальной преабилитации .....	53
2.8 Методика выполнения хирургических вмешательств .....	59
2.9 Статистический анализ результатов исследования.....	61

ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ КАХЕКСИИ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА.....	63
3.1 Распространенность кахексии и предикторы ее развития у пациентов с резектабельным раком желудка .....	63
3.2 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия кахексии .....	65
3.3 Ближайшие результаты хирургического лечения резектабельного рака желудка в зависимости от наличия кахексии .....	69
3.4 Показатели выживаемости пациентов с резектабельным раком желудка в зависимости от наличия кахексии.....	79
3.5 Обсуждение .....	85
ГЛАВА 4. МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ПРЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И КАХЕКСИЕЙ .....	90
4.1 Переносимость и безопасность программы преабилитации .....	90
4.2 Нутритивные, функциональные и психологические показатели после преабилитации .....	91
4.3 Ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с кахексией в зависимости от проведения преабилитации .....	93
4.4 Обсуждение .....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ .....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandard.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002) .....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ С. Шкала субъективной оценки выполняемой нагрузки (Борга) .....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ D. Оценка толерантности к физической нагрузке .....	129

ПРИЛОЖЕНИЕ E. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ F. Однофакторный анализ ближайших результатов хирургического лечения резектабельного рака желудка.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ G. Однофакторный анализ отдаленных результатов пациентов после хирургического лечения рака желудка.....	138

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рак желудка занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Так, в 2022 г. в мире выявлено более 968 тысяч новых случаев и зарегистрировано более 660 тысяч летальных исходов, связанных с этим заболеванием [1]. В России в 2023 г. рак желудка занял 6 место (5%) среди всех случаев злокачественных новообразований и 2 место (8,5%) в структуре смертности от злокачественных опухолей, уступая лишь раку легких [2].

Достижения хирургии и анестезиологии позволяют успешно проводить хирургическое лечение по поводу рака желудка даже у пациентов пожилого и старческого возраста с отягощенным коморбидным фоном, что нередко сопровождается повышением частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, а также ростом послеоперационной летальности [3, 4]. В связи с этим актуальным представляется поиск модифицируемых факторов риска развития хирургических осложнений, коррекция или компенсация которых позволит улучшить результаты лечения рака желудка.

Одним из факторов, негативно влияющим на результаты лечения больных с опухолями желудка, является кахексия – многофакторный синдром, связанный с произвольной потерей массы тела, преимущественно за счет скелетной мускулатуры [5, 6]. Саркопения, или истощение скелетной мускулатуры, является важной составляющей синдрома раковой кахексии, а ее наличие также связано с неблагоприятными результатами хирургического лечения больных раком желудка [7, 8]. В настоящее время произошло значительное переосмысление представлений о раковой кахексии, которая более не воспринимается исключительно как спутник запущенного онкологического процесса [9]. Отражением этих изменений стали современные диагностические критерии, которые позволяют установить наличие кахексии при снижении массы тела пациента на 5% от исходной за 6 месяцев либо при сочетании снижения массы тела и развития саркопении [6]. Важным

изменением стало понимание феномена раковой кахексии как непрерывного процесса с прогрессирующим течением. Так, уже на начальных стадиях опухолевого процесса возникают метаболические изменения, ведущие к постепенной прогрессирующей потере массы тела и скелетной мускулатуры [10]. Выявление этих изменений до развития стойких функциональных нарушений позволит разработать методы коррекции раковой кахексии и, таким образом, улучшить результаты противоопухолевого лечения.

Следующей важной проблемой является поиск способов коррекции проявлений раковой кахексии на предоперационном этапе. По данным изученной нами литературы одним из наиболее эффективных подходов является преабилитация – мультимодальная подготовка больных к хирургическому лечению, основанная на сочетании лечебной физкультуры (ЛФК), нутритивной и психологической поддержки [11]. С нашей точки зрения, потенциальное неблагоприятное влияние раковой кахексии на результаты лечения резектабельного рака желудка делает актуальным изучение эффективности мультимодальной преабилитации именно в данной группе пациентов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Кахексия широко распространена среди онкологических больных, включая пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако большая часть исследований посвящены изучению кахексии среди пациентов с IV стадией заболевания: так, у пациентов с метастатическим раком желудка распространенность кахексии может достигать 77% [12]. Кроме того, остается неизученным влияние раковой кахексии и/или саркопении, диагностированных в соответствии с современными клиническими рекомендациями, на результаты хирургического лечения злокачественных опухолей желудка, в том числе частоту послеоперационных осложнений и летальности, а также на показатели общей и безрецидивной выживаемости. В связи с этим определение распространенности кахексии среди пациентов с резектабельным раком желудка, а также оценка ее

предикторного значения в отношении ближайших и отдаленных послеоперационных результатов у данной когорты пациентов являются актуальными клиническими задачами.

Опубликован ряд исследований, демонстрирующих улучшение функционального состояния пациентов с резектабельным раком желудка благодаря применению разнообразных программ преабилитации [13, 14]. Это привело к включению мультимодальной преабилитации в отечественные клинические рекомендации в качестве обязательного компонента ведения всех готовящихся к хирургическому лечению пациентов [15]. В то же время, до настоящего времени практически отсутствуют данные о влиянии программ преабилитации на частоту развития осложнений после хирургического лечения рака желудка. Кроме того, попытка применения преабилитации во всех группах пациентов, готовящихся к хирургическому лечению, независимо от их функционального и нутритивного статуса, не позволяет внедрить этот трудоемкий и экономически затратный подход в рутинную клиническую практику. Наконец, в доступной нам литературе не представлены детализированные и валидированные в клинической практике программы преабилитации, отсутствует единый подход к формированию программы ЛФК и мультимодальной преабилитации в целом, что также существенно ограничивает возможность распространения данной концепции. На основании вышеупомянутых предпосылок были сформулированы цель и задачи диссертационного исследования.

### **Цель и задачи исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с резектабельным раком желудка благодаря разработке комплексной программы диагностики и коррекции раковой кахексии.

Для осуществления поставленной цели сформулированы задачи диссертационного исследования:

1. Оценить распространенность раковой кахексии и проанализировать предикторы ее развития у пациентов с резектабельным раком желудка.

2. Изучить влияние кахексии на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка, включая показатели послеоперационной летальности, число осложнений, длительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре.

3. Проанализировать влияние кахексии на отдаленные результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка по показателям общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

4. Провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии до и после внедрения программы реабилитации.

### **Научная новизна**

Впервые проведена оценка распространенности кахексии при резектабельном раке желудка на основании современных консенсусных определений, выявлены предикторы ее развития. Впервые продемонстрирована возможность использования кахексии в качестве независимого предиктора развития послеоперационных осложнений и летальных исходов после радикальных хирургических вмешательств при раке желудка, а также доказано негативное влияние синдрома раковой кахексии на общую выживаемость пациентов с резектабельным раком желудка.

Впервые выполнена разработка и внедрение в отечественную клиническую практику структурированной мультимодальной программы реабилитации для пациентов с резектабельным раком желудка, включающей в себя комплекс физических упражнений на основе скандинавской ходьбы и дыхательной гимнастики, нутритивную сипинговую поддержку и психологическое сопровождение пациентов, а также приспособленной для самостоятельной реализации пациентом в домашних условиях под контролем врача.

Впервые изучены безопасность и выполнимость в реальной клинической практике программы дистанционно-контролируемой мультимодальной преабилитации при сочетании резектабельного рака желудка и кахексии, а также влияние данного подхода на функциональные и клинические результаты хирургического лечения рака желудка.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные демонстрируют простоту использования современных консенсусных диагностических критериев синдрома раковой кахексии и высокую распространенность кахексии у пациентов с резектабельным раком желудка вне зависимости от стадии, а также свидетельствуют, что наличие кахексии является неблагоприятным фактором прогноза в отношении как ближайших, так и отдаленных результатов лечения. Таким образом, результаты исследования подтверждают необходимость диагностики кахексии у всех пациентов со злокачественными опухолями желудка на дооперационном этапе. Разработанная с целью коррекции проявлений кахексии программа мультимодальной преабилитации подтвердила свою безопасность, выполнимость и благоприятное влияние на ближайшие результаты хирургического лечения рака желудка, что позволяет планировать дальнейшее масштабирование методики на основе многоцентровых исследований.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационное исследование включено 147 пациентов с резектабельным раком желудка, проходивших хирургическое лечение в онкологическом отделении №4 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ») в период с 2019 г. по 2023 г. Работа состояла из двух этапов: на первом этапе выполнено

проспективное наблюдательное исследование: проведена комплексная оценка состава тела и кахексии, изучены предикторы развития кахексии у пациентов с резектабельным раком желудка, а также проведен анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от наличия у пациента кахексии. На втором этапе проведено пилотное сравнительное исследование по оценке безопасности и эффективности мультимодальной дистанционной преабилитации в отношении функциональных результатов и ближайших результатов хирургического лечения у больных со злокачественными опухолями желудка при наличии кахексии.

Помимо стандартного предоперационного обследования больным проводился анализ состава тела (с помощью компьютерной томографии (КТ)), оценка силы захвата рук и толерантности к физической нагрузке (ТФН). Пациентам группы преабилитации дополнительно проводилось нагрузочное тестирование с использованием велоэргометра.

Конечные точки исследования: частота осложнений, 30- и 90-дневная летальность, ОВ, ВБП, динамика функциональных показателей и показателей нутритивного и психологического статуса.

Для сравнения количественных параметрических данных между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента, для поиска различий между количественными непараметрическими данными применялся критерий Вилкоксона (для связанных групп) и Манна-Уитни (для независимых групп). Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона либо Фишера (при размере выборки  $n < 20$  либо при ожидаемых частотах в ячейках  $< 5$ ). При поиске различий в качественных данных между связанными группами использовался критерий Мак-Немара.

Для определения влияния кахексии на ближайшие послеоперационные результаты использовался многофакторный анализ путем оценки отношения шансов (ОШ). Итоговая модель логистической регрессии была построена путем пошагового включения переменных (метод логистической регрессии).

Для оценки выживаемости использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом Кокса путем оценки отношения рисков (ОР). В многофакторный анализ были включены предикторы, достоверные по результатам однофакторного анализа. Выживаемость была графически представлена с помощью кривых Каплана-Майера.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS версии 23.0 (Нью-Йорк, США) и StatTech v. 4.8.5 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В ходе исследования установлено, что синдром раковой кахексии выявляется на дооперационном этапе более чем у половины пациентов (51,7%) с резектабельным раком желудка, являясь при этом независимым предиктором развития послеоперационных осложнений (ОШ=3,52, 95% ДИ 1,48-8,4), инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) (ОШ=5,47, 95% ДИ 1,22-24,4) и несостоятельности анастомоза (ОШ=12,26, 95% ДИ 1,45-103,3), а также способствуя статистически значимому снижению показателя 3-летней ОВ (59,51% против 80,23% при отсутствии кахексии,  $p=0,042$ ; ОР=2,60; 95% ДИ 1,12-6,04).

2. Показано, что для разработанной программы дистанционно-контролируемой мультимодальной преабилитации, включающей комплекс упражнений на основе скандинавской ходьбы и дыхательной гимнастики, прием сипинговых смесей и психологическое сопровождение пациента, характерны высокие показатели переносимости (приверженность к выполнению отдельных компонентов программы составила от 81 до 100%) и безопасности (при

длительности программы от 9 до 21 дня хирургическое лечение было успешно выполнено в намеченные сроки у 96% пациентов).

3. Продемонстрировано, что при наличии резектабельного рака желудка и кахексии дистанционно-контролируемая мультимодальная преабилитация позволяет улучшить показатели нутритивного статуса и функциональные результаты за счет увеличения массы тела ( $p < 0,001$ ) и ТФН ( $p = 0,008$ ), а также способствует снижению числа ИОХВ после хирургического лечения (8,3% против 29,4% в группе контроля,  $p = 0,049$ ).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пунктам 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний) и 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов). Так, в рамках исследования была изучена распространенность кахексии среди больных резектабельным раком желудка и установлено негативное влияние данного синдрома на ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения в данной группе пациентов (пункт 10), а разработка и внедрение в практику направленного на коррекцию проявлений кахексии метода мультимодальной преабилитации позволило достичь улучшения результатов хирургического лечения рака желудка (пункт 4).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность представленных результатов подтверждается объемом выборки исследования (147 пациентов), использованием современных методов сбора и статистического анализа результатов. Выводы и практические

рекомендации подкреплены данными, представленными таблицами и рисунками, результатами исследования, подтверждающими положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и кафедры онкологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №3 от 26 июня 2025 года).

Основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях:

- XIII Съезд хирургов России, г. Москва, 8-10 сентября 2021 г.
- XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казахстан, 27-29 апреля 2022 г.
- Конференция с международным участием «Местно-распространенный рак желудка: нерешенные вопросы», г. Москва, 29 апреля 2022 г.
- IV Международный форум «Инновационная онкология», г. Москва, 6-9 сентября 2023 г.
- Международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка (KINGCA WEEK 2024, Korean International Gastric Cancer Week 2024), Южная Корея, 26-28 сентября 2024 г.
- III научно-практическая конференция Молодежного совета ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ «Молодежь. Медицина. Москва», г. Москва, 25 октября 2024 г.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнен поиск и анализ современных международных и отечественных исследований, которые легли в основу обзора литературы. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и постановке задач исследования. Также автор участвовал в хирургическом лечении и периоперационном ведении пациентов, включенных в исследование. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка,

анализ и интерпретация полученных результатов. Кроме того, результаты исследования самостоятельно доложены автором на российских и международных научно-практических конференциях, а также опубликованы в виде научных статей.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 иных публикаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, изложенных в двух главах (кахексия и предикторы, коррекция методом преабиляции), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, включает 35 таблиц (из них 9 в Приложениях), 22 рисунка. Список литературы содержит 152 источника, из которых 19 отечественных и 133 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология рака желудка

В 2022 г. рак желудка занял 5 место в структуре онкологической заболеваемости (4,9%) и смертности (6,8%) среди всех злокачественных новообразований [1]. В 2023 г. в России рак желудка был диагностирован более чем у 33 тысяч человек (5% в структуре онкологической заболеваемости) и привел к смерти почти 25 тысяч пациентов (8,6% в структуре смертности) [2]. Средний возраст заболевших составил 68 лет.

Показатели заболеваемости злокачественными опухолями желудка существенно отличаются в зависимости от пола, возраста и региона [16, 17]. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC, International Agency for Research on Cancer) распространенность заболевания среди мужчин (12,8 на 100 тыс. человек) почти в 2 раза выше, чем среди женщин (6 на 100 тыс. человек) [1, 18]. Кроме того, наблюдается корреляция между заболеваемостью раком желудка и возрастом: в возрасте менее 45 лет вне зависимости от пола заболевание встречается относительно редко [19, 20, 21].

В 2022 г. во всем мире зафиксировано более 660 тысяч летальных исходов, обусловленных раком желудка [1]. При этом в большинстве стран в течение последних десятилетий отмечается снижение общих показателей заболеваемости и смертности от данного заболевания среди обоих полов [22, 23]. В России наблюдается схожая тенденция: так, показатель заболеваемости снизился с 26,1 случая на 100 тыс. населения в 2012 г. до 23,01 случая в 2023 г. Показатели смертности от данного заболевания в 2012 г. и 2023 г. составили 25 и 16,74 на 100 тыс. населения, соответственно [2].

Несмотря на вышеупомянутые положительные тенденции в отношении показателей заболеваемости и смертности, в большинстве развитых стран показатели общей 5-летней ОВ при раке желудка остаются невысокими и колеблются в пределах 20–36% [24, 25]. У пациентов с I стадией рака желудка

показатель 5-летней ОВ может превышать 85%, тогда как при III стадии составляет не более 20–40% [26]. В России невысокие показатели ОВ при раке желудка в значительной мере обусловлены тем, что III—IV стадии заболевания выявляются более чем у половины пациентов: 56,8 % случаев в 2023 г. [2].

Таким образом, рак желудка по-прежнему остается серьезной проблемой глобального и российского здравоохранения в связи с высокими показателями распространенности, летальности и запущенности, а также низкой отдаленной выживаемостью. Этим обусловлена актуальность поиска более эффективных методов диагностики и лечения, особенно при распространенных формах заболевания.

## **1.2 Современная тактика и результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка**

В настоящее время ключевым методом лечения больных с локализованным и местно-распространенным раком желудка остается хирургический [27, 28]. Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям, при наличии резектабельного рака желудка ( $cT \geq 2N0/T1-4N+$ ) стандартом является сочетание периоперационной полихимиотерапии (ПХТ) и хирургического лечения [15, 29]. При отсутствии противопоказаний (возраст, ослабленное состояние пациента) предпочтительно использование режима FLOT в периоперационном режиме, что подтверждается результатами крупного многоцентрового исследования FLOT-4 [30]. В данной работе, проведенной с участием 716 больных с резектабельным местно-распространенным раком желудка, медиана ОВ в группе FLOT составила 50 мес. против 35 мес. в группе трехкомпонентных схем ECF/DCF ( $p=0,012$ ), а медиана ВВП – 30 мес. против 18 мес., соответственно ( $p=0,0036$ ). Важным вопросом остается переносимость неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ), особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний. Так, в проспективном российском исследовании было продемонстрировано, что частота развития тяжелых

осложнений на дооперационном этапе лечения рака желудка составляет 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% для схемы FLOT [31]. Кроме того, НАПХТ может оказывать негативное влияние на функциональное состояние пациентов с опухолями желудка. Проспективное исследование с участием 116 больных резектабельным раком пищевода и желудка показало, что показатели максимального потребления кислорода (МПК) значительно снижались после проведения НАПХТ ( $12,3 \pm 3,0$  против  $14,5 \pm 3,8$  мл/кг/мин,  $p \leq 0,001$ ), при этом снижение данного показателя коррелировало с повышением риска 1-годичной летальности ( $p = 0,014$ ) [32].

Объем хирургического лечения и лимфаденэктомии при раке желудка определяются локализацией опухоли и стадией опухолевого процесса [28, 33, 34]. К основным типам выполняемых радикальных вмешательств относят проксимальную резекцию желудка (ПРЖ), дистальную резекцию желудка (ДРЖ) и гастрэктомию (ГЭ), при этом в последние годы предпочтение отдается лапароскопическому доступу [34, 35].

Возраст пациентов и коморбидность все реже служат противопоказанием к плановому хирургическому лечению, что может способствовать увеличению количества послеоперационных осложнений и летальных исходов. Так, во французском исследовании Pasquer A. и соавт. при анализе более 7900 операций при раке желудка показали, что у пожилых пациентов с большим числом сопутствующих заболеваний (индекс коморбидности Чарлсон  $\geq 3$ ) 30-дневная летальность достигает 10% даже в высокопоточных лечебных учреждениях [3]. Специалистами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводился анализ ближайших результатов хирургического лечения 839 пациентов разных возрастных групп, оперированных по поводу рака желудка (76,6% – радикальные операции). Авторы продемонстрировали, что частота послеоперационных осложнений и внутрибольничная летальность у больных старческого возраста существенно превышают показатели более молодых пациентов (40,2 против 30,9% и 5,2 против 2,9%, соответственно) [36]. В последующем Неред С.Н. и соавт. проанализировали качество жизни 91 пациента

старческого возраста (>75 лет) через 2 года после хирургического лечения рака желудка: к исходному функциональному статусу вернулись только 40% пациентов после ГЭ и 57,1% после резекции желудка, при этом 28,6% больных группы ГЭ нуждались в значительной посторонней и медицинской помощи [37].

Таким образом, несмотря на достижения хирургии и лекарственной противоопухолевой терапии комбинированное лечение рака желудка сопряжено с высоким риском развития тяжелых послеоперационных осложнений и летальных исходов. В связи с этим представляется актуальным поиск предикторов неблагоприятных результатов хирургического лечения таких больных. Одним из подобных факторов неблагоприятного прогноза является наличие у пациента синдрома раковой кахексии, которая неизменно сопровождает течение рака желудка на различных стадиях заболевания.

### **1.3 Современное определение и диагностические критерии кахексии и саркопении**

Кахексия (от греч. *kakos* – плохой и *hexis* – состояние) представляет собой многофакторный метаболический синдром, широко распространенный среди онкологических пациентов [38, 39]. На протяжении длительного времени под кахексией понимали необратимое, запущенное состояние, характерное для терминальных стадий злокачественных новообразований [40]. Так, в монографии «Опухоли желудка» В.Х. Василенко и соавт. выделили «кахектичную» форму клинического течения рака желудка, которая диагностировалась преимущественно у истощенных пациентов пожилого возраста [41, 42]. Однако со временем произошло переосмысление понимания синдрома раковой кахексии, проявления которого по современным представлениям могут возникать уже на начальных стадиях онкологического заболевания [6].

Длительное время предпринимались попытки предложить универсальное определение раковой кахексии и сформулировать общепринятые диагностические критерии. В 2006 г. в практическом руководстве Европейского общества

клинического питания и метаболизма (ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) по энтеральному питанию раковую кахексию трактовали как синдром, связанный с активацией системных провоспалительных процессов в ответ на наличие опухоли, который сопровождается метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, усилением липолиза с уменьшением массы жировой ткани, а также распадом белка с потерей мышечной ткани и увеличением продукции белков острой фазы [43]. В 2008 г. была предпринята новая попытка дать определение кахексии, в рамках которого данный феномен описывали как сложный метаболический синдром, связанный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной массы вне зависимости от потери массы жировой ткани [44]. При этом диагноз устанавливался при потере массы тела (5% за последние 12 месяцев), а также при наличии 3 из 5 дополнительных критериев (снижение массы мышечной ткани и/или индекса безжировой массы тела, наличие усталости либо анорексии, наличие анемии или гипоальбуминемии, повышение уровня воспалительных маркеров). Данные критерии были достаточно трудоемкими и в то же время недостаточно специфическими для онкологических пациентов в связи с чем не нашли активного применения в повседневной практике.

Отсутствие единого подхода к диагностике кахексии при злокачественных новообразованиях потребовало разработки консенсуса по актуальному определению и классификации синдрома раковой кахексии. В 2011 г. под эгидой Европейской группы по изучению паллиативной помощи (EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative) международная группа экспертов сформулировала определение раковой кахексии как многофакторного синдрома, характеризующегося прогрессирующей потерей массы скелетной мускулатуры (вне зависимости от наличия или отсутствия потери массы жировой ткани) и невозможностью полноценной коррекции с помощью нутритивной поддержки, а также ведущего к нарастающим функциональным нарушениям [6].

Важным достижением стало выделение в рамках консенсуса трех стадий раковой кахексии: прекахексии, кахексии и рефрактерной кахексии (Рисунок 1).

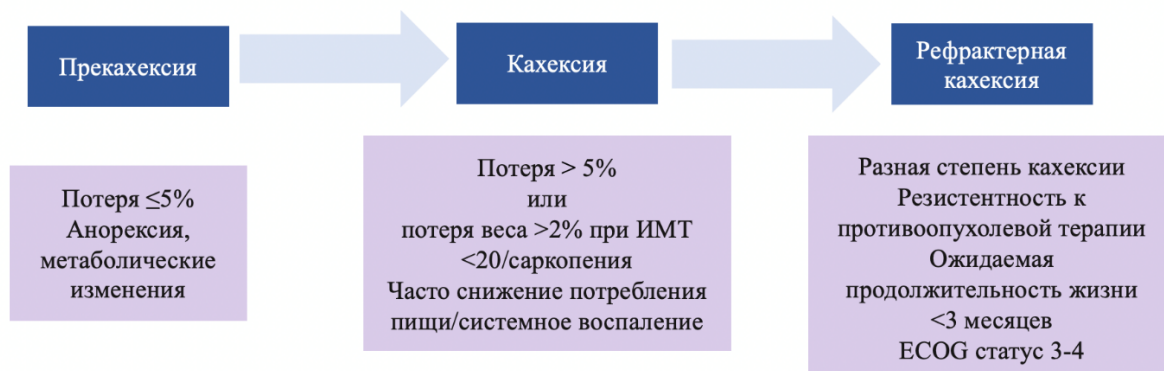


Рисунок 1 – Стадии кахексии

На стадии прекахексии наблюдаются начальные клинические и метаболические проявления, такие как анорексия либо нарушение толерантности к глюкозе, которые могут предшествовать значительной непроизвольной потере массы тела ( $\leq 5\%$ ). Стадия кахексии устанавливается, если за последние 6 месяцев масса тела снизилась более чем на 5%, а также в случае потери более 2% массы тела с индексом массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м<sup>2</sup> либо при наличии саркопении. Рефрактерная кахексия выявляется на запущенных стадиях опухолевого процесса, чаще при быстро прогрессирующем заболевании, резистентном к противоопухолевому лечению. Эта стадия связана с активным катаболизмом, неконтролируемыми потерями массы скелетной мускулатуры и жировой ткани [6, 45].

Консенсусные критерии кахексии, основанные на степени потери массы тела и ИМТ, в дальнейшем были валидированы в нескольких крупных многоцентровых исследованиях, что обосновало дальнейшую возможность их применения [46, 47, 48, 49]. Так, в исследование EPCRC было включено более 800 пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций (из них 28,1% – ЖКТ), у 85% которых была метастатическая стадия заболевания. Авторы продемонстрировали, что показатели ОВ больных с кахексией значительно ниже, чем при отсутствии данного синдрома (139 против 269 дней;  $p < 0,001$ ) [46]. В другое многоцентровое обсервационное исследование ( $n=8160$ ) были включены онкологические пациенты с различной степенью потери массы тела и ИМТ

(опухоли пищевода и желудка – 11,6%) [47]. Авторы провели многофакторный анализ и продемонстрировали, что показатели ОВ напрямую зависят от степени потери массы тела и исходного ИМТ, а также предложили 5-ступенчатую прогностическую шкалу, основанную на этих двух показателях. В соответствии с данной шкалой медиана ОВ у пациентов с опухолями пищевода и желудка при стабильной массе тела и ИМТ 22 кг/м<sup>2</sup> и составляет 12,8 месяцев (95% ДИ: 10,7-14,9 месяцев), а при аналогичном ИМТ и потере от 5,9 до 10% массы тела – 7,6 месяцев (95% ДИ: 6,1-9 месяцев),  $p < 0,001$ .

Вышеуказанное консенсусное определение легко в основу международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению кахексии у онкологических больных [50, 51].

Саркопения (истощение скелетной мускулатуры) является ведущим компонентом синдрома раковой кахексии [6]. Особенностью данного феномена в клинической практике является то, что она может проявляться даже при нормальном ИМТ и отсутствии очевидных признаков потери массы тела, являясь своеобразным индикатором развивающейся раковой кахексии. В связи с этим в определении раковой кахексии подчеркивается важность определения не только степени снижения массы тела, но и оценки состава тела пациента. В 2018 г. рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP2, the European Working Group on Sarcopenia in Older People) опубликовала современное определение и диагностические критерии саркопении [52]. В соответствии с этим определением саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, приводящее к потере мышечной массы.

Согласно разработанной в рамках данного консенсуса классификации, снижение у пациента мышечной силы позволяет предположить наличие у него «вероятной» саркопении, после чего диагноз подтверждается при выявлении сниженной массы мышечной ткани. При снижении силы, мышечной массы и ТФН диагностируется тяжелая саркопения.

Основные методы, используемые при диагностике саркопении, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Методы оценки саркопении

<b>Мышечная масса</b>	<b>Сила мышц</b>	<b>Толерантность к физической нагрузке</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– КТ/МРТ</li> <li>– Биоимпедансный анализ</li> <li>– Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия</li> <li>– Антропометрия</li> <li>– Ультразвуковое исследование мышечной ткани</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Динамометрия</li> <li>– Тест на подъем со стула</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Тест ходьбы на 400 м</li> <li>– Тест с 6-минутной ходьбой</li> <li>– Комплексный тест (SPPB, short physical performance battery)</li> <li>– Тест «встань и иди» (TUG, timed-up-and-go test)</li> </ul>

Для оценки массы скелетной мускулатуры возможно применение различных методов: антропометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, биоимпедансометрии, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ). «Золотым стандартом» диагностики массы скелетной мускулатуры у онкологических больных является КТ либо МРТ, поскольку данные методики рутинно используются для определения стадии и оценки динамики заболевания, а также позволяют измерять площадь и плотность скелетной мускулатуры на различных уровнях с высокой точностью [54, 55]. В 2004 г. Shen и соавт. провели крупное когортное исследование по выявлению корреляции между площадью скелетной мышечной ткани, измеренной на одном аксиальном МРТ-изображении брюшной полости, с общим объемом скелетной мускулатуры. Авторами была получена сильная корреляция на всех уровнях исследования с наивысшим коэффициентом корреляции (0,924) на уровне 5 см выше L4–L5 [56]. Полученные результаты были валидированы М. Mourtzakis и соавт. на когорте пациентов с немелкоклеточным раком легкого и колоректальным раком [57]. При этом была получена высокая степень корреляции между результатами измерения площади скелетной мускулатуры и жировой ткани на уровне 3 поясничного позвонка (L3) и

общим объемом этих компартментов тела. Отношение площади скелетной мускулатуры на уровне L3 к квадрату роста пациента ( $\text{см}^2/\text{м}^2$ ) было названо скелетно-мышечным индексом (СМИ). Сами пороговые значения были валидированы Prado и соавт. для «западной» популяции пациентов с распространенными формами рака и наличием ожирения и составляют  $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для мужчин и  $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для женщин [58]. В последующем Martin и соавт. на основе анализа показателей отдаленной выживаемости пациентов с IV стадией рака адаптировали данные критерии для пациентов с различным ИМТ: пороговые значения СМИ составили  $41 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для женщин вне зависимости от ИМТ и  $43 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для мужчин при ИМТ  $<25 \text{ кг}/\text{м}^2$  и  $53 \text{ см}^2/\text{м}^2$  при ИМТ  $>25 \text{ кг}/\text{м}^2$  [59]. Установлено, что пороговые значения для саркопении существенно варьируют между «западной» и «азиатской» популяциями, поэтому при оценке состава тела у онкологических пациентов необходимо учитывать этническую принадлежность [60].

Наиболее простым и удобным для рутинного использования методом определения мышечной силы является измерение силы захвата руки с помощью кистевой динамометрии [61]. Пороговые значения были получены в популяционном исследовании с участием более 49 тысяч человек и составляют  $27 \text{ кг}$  для мужчин и  $16 \text{ кг}$  для женщин [62]. В качестве альтернативного метода для оценки мышечной силы у пациентов с ограниченной подвижностью используется изокинетическая динамометрия [63]. Также применяется тест на подъем со стула, позволяющий косвенно оценить силу четырехглавых мышц нижних конечностей, при этом проводится оценка времени, необходимого пациенту для того, чтобы пять раз подняться со стула без использования рук [64].

Для оценки переносимости физической нагрузки обычно используют тест с 6-минутной ходьбой либо тест ходьбы на  $400 \text{ м}$ , легко воспроизводимые в клинической практике [65, 66]. EWGSOP2 рекомендует в качестве порогового значения для теста с 6-минутной ходьбой использовать скорость  $\leq 0,8 \text{ м}/\text{с}$ , а для теста ходьбы на  $400 \text{ м}$  – завершение ходьбы в течение 6 минут [67, 68].

Наличие консенсусного определения, а также детально описанных диагностических критериев позволяют проводить всестороннее клиническое изучение раковой кахексии у онкологических больных. Однако патогенетические аспекты данного феномена также требуют описания для более глубокого понимания вклада раковой кахексии в развитие и течение резектабельного рака желудка.

#### **1.4 Патопфизиология кахексии и саркопении**

Основой патопфизиологии кахексии при злокачественных опухолях являются непроизвольная, т.е. не связанная с диетой и иными алиментарными факторами, потеря массы тела (преимущественно за счет скелетной мускулатуры), гиперкатаболизм и системное воспаление [10, 69].

Снижение потребления пищи (анорексия) является одним из важных звеньев в развитии и поддержании синдрома раковой кахексии [70, 71]. Цитокины, продуцируемые опухолевыми клетками и иммунной системой, способствуют снижению аппетита у пациентов путем модуляции каскадов нейротрансмиттеров центральной нервной системы [72]. В частности, важную роль играет активация лептин-цитокинового пути: опухолевые цитокины имитируют действие лептина и активируют эффекты анорексигенных гормонов, что приводит к снижению аппетита и потере массы тела. Свой вклад также вносят такие факторы как снижение моторики ЖКТ, тошнота, дисфагия или болевой синдром, часто сопровождающие течение онкологического заболевания [73]. Ухудшение функционального и психологического состояния (повышенная утомляемость, снижение активности) также влияют на желание и способность пациентов принимать пищу, усугубляя проявления кахексии [5].

Гиперметаболизм, другой ключевой компонент кахексии, представляет собой комплекс метаболических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия повышенных энергозатрат организма [10]. На фоне развития опухоли усиливаются процессы воспаления, перекисного окисления, что

приводит к активации синтеза регуляторных молекул, ответственных за катаболизм (убиквитин-протеасомная и аутофаго-лизосомная система, миостатин) и угнетению синтеза таких факторов как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и коактиватор 1-а-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (PGC-1a) [74]. Дефицит поступления белка с пищей в связи с наличием у пациента анорексии наряду со снижением выработки анаболических гормонов способен привести к резкому снижению синтеза белка. Нарушение функции митохондрий, развивающееся в т.ч. на фоне старения, вносит свой вклад в развитие кахексии за счет ускорения процесса апоптоза и синтеза активных форм кислорода [75]. Сопутствующие заболевания, старение, прогрессирование опухолевого процесса, снижение физической активности, нутритивная недостаточность (НН), противоопухолевое лечение в совокупности интенсифицируют катаболизм у онкологических пациентов [10, 76].

В развитии воспаления и гиперметаболизма ключевую роль играют цитокины, продуцируемые опухолевыми клетками и клетками иммунной системы: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкины-1, 6, 8, 10 (IL-1, 6, 8, 10) [77]. «Цитокиновый шторм» вызывает изменение гомеостаза путем влияния на нейроны гипоталамуса, в результате чего, несмотря на дефицит питательных веществ и потерю массы тела, уровень метаболизма остается на прежнем уровне или даже усиливается, приводя к отрицательному энергетическому балансу [78]. Для оценки выраженности системного воспаления возможно определение уровня С-реактивного белка (СРБ) крови либо соотношения СРБ и альбумина (прогностическая шкала Глазго) [79]. Кроме того, существуют другие маркеры воспаления, играющие прогностическую роль у больных раком желудка. Так, в крупном систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 244 исследования, у пациентов с резектабельными опухолями различных локализаций было показано негативное влияние на ОВ таких показателей системного воспаления, как нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (ОР=1,73, 95% ДИ 1,56-1,91,  $p < 0,00001$ ), лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент (ОР=0,69, 95% ДИ 0,63-0,74,  $p < 0,00001$ ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ОР=1,09, 95%

ДИ 1,06-1,11,  $p < 0,00001$ ) [80]. При этом авторы отметили высокую гетерогенность в отношении пороговых значений для данных факторов: например, для нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в исследованиях использовалось более 10 различных значений. Несмотря на то, что в развитии раковой кахексии существенную роль играют процессы воспаления, проявления кахексии могут возникнуть и при отсутствии у пациента явных признаков системного воспаления, что подчеркивается в международном консенсусе [6].

Саркопения у онкологических пациентов также является многофакторным процессом: помимо анорексии и мальабсорбции существенную роль играют процессы угнетения синтеза белка и восстановления мышечной ткани, активации апоптоза и воспаления [10]. Выработка опухолевых цитокинов вызывает активацию убиквитина, снижение анаболической активности инсулина за счет подавления фосфорилирования субстрата рецептора инсулина, что приводит к инсулинорезистентности и снижению синтеза мышечной ткани [81]. На фоне митохондриальной дисфункции меняется и качество мышечной ткани, объясняющее возникновение мышечной слабости и усталости при кахексии [82]. Есть также сведения о том, что снижение мышечной массы у пациентов со злокачественными опухолями может быть связано с гиперэкспрессией опухолевыми клетками проапоптотических микроРНК [83].

Снижение физической активности, возникающее у онкологических больных в силу возраста и на фоне опухолевого процесса, усиливает катаболические процессы и снижает чувствительность мышц к анаболическим сигналам [84]. Например, в исследовании Kortebein и соавт. было показано, что 10 дней постельного режима у здоровых взрослых людей старше 65 лет приводят к потере 6% массы скелетной мускулатуры нижних конечностей, снижению синтеза белка на 30% и потере изокинетической силы на 16% [85].

В настоящее время кахексия рассматривается как результат дисбаланса энергообмена, приводящего к снижению аппетита (анорексии) и повышению метаболизма. Принимая во внимание высокую распространенность кахексии среди больных с онкологическими заболеваниями, необходимо оценить клиническое

значение данного феномена, в том числе у пациентов с резектабельным раком желудка.

### **1.5 Клиническое значение кахексии в лечении больных с резектабельными опухолями желудка**

В рамках проспективного исследования Mason и соавт. изучили влияние предоперационной раковой кахексии на результаты хирургического лечения более 200 пациентов с опухолями различных локализаций (рак желудка – 7,1%). У пациентов с кахексией наблюдалась тенденция к увеличению числа послеоперационных осложнений (64,3% против 49,3%,  $p=0,07$ ) [86]. Многофакторный регрессионный анализ показал наличие устойчивой связи между кахексией и развитием послеоперационных осложнений в группе больных с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ=5,08; 95% ДИ [1,18-21,88];  $p=0,029$ ). Единственным диагностическим критерием кахексии служила потеря массы тела  $>5\%$  за последние 6 месяцев.

В последние годы значительно вырос интерес исследователей к изучению влияния синдрома раковой кахексии на результаты лечения больных с резектабельными опухолями ЖКТ [87, 88, 89]. Так, в 2023 г. был опубликован метаанализ, в который вошли данные 10 исследований (7186 пациентов) с резектабельным раком пищевода и желудка [88]. На предоперационном этапе у 35% пациентов была диагностирована кахексия. При этом только в 3 работах использовались современные критерии, в остальных исследованиях кахексию определяли только по снижению массы тела. При анализе отдаленных результатов кахексия оказала негативное влияние на показатели ОВ (ОШ = 1,46 (95% ДИ: 1,32 – 1,65);  $p < 0,001$ ), однако не оказала влияния на ВБП (ОШ=1,23 (95% ДИ: 0,98–1,55),  $p= 0,077$ ).

В 2024 г. в систематический обзор и метаанализ, посвященный влиянию кахексии на отдаленные результаты лечения пациентов с опухолями различных локализаций, было включено 125 работ с общим числом пациентов более 137000,

из которых 21,7% составляли пациенты с опухолями ЖКТ [89]. В данной группе пациентов распространенность кахексии составила 25,6%. Авторами было использовано более 30 различных критериев кахексии, при этом международные консенсусные критерии использовались в 16 из 26 включенных в метаанализ исследований. По результатам метаанализа кахексия оказала негативное влияние на показатели ОВ у онкологических больных как при использовании любых критериев (ОШ = 1,93 (95% ДИ: 1,67 – 2,22)), так и при использовании консенсусного определения (ОШ = 1,58 (95% ДИ: 1,45 – 1,73)).

## **1.6 Современные подходы к коррекции кахексии**

Учитывая многогранность факторов, способствующих развитию синдрома раковой кахексии, лечение таких пациентов должно базироваться на комплексной оценке состояния пациента и применении персонализированного мультимодального подхода [69, 90, 91].

### **1.6.1 Фармакологическая терапия**

На протяжении длительного времени исследовалась эффективность различных лекарственных препаратов в отношении лечения или облегчения последствий раковой кахексии.

В систематическом обзоре Cochrane [92], включавшем 23 рандомизированных клинических исследования (РКИ) по использованию прогестинов у паллиативных онкологических больных (медиана длительности применения препарата 8 недель), показано значительное улучшение аппетита (ОР=2,57) и набор веса (ОР=1,55) у пациентов, получавших данный препарат. Однако не наблюдалось улучшения качества жизни, увеличения мышечной массы или силы. Кроме того, лечение с помощью прогестинов связано с повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений, задержки жидкости,

надпочечниковой недостаточности и гипогонадизма у мужчин [92, 93], поэтому его применение ограничено паллиативной группой пациентов.

Анаморелин, синтетический аналог грелина, вызывает стимуляцию аппетита путем взаимодействия со специфическими рецепторами гипоталамуса. Эффективность препарата анализировалась в серии многоцентровых РКИ ROMANA 1-3 с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III-IV стадии [94, 95]. В результате применения анаморелина (100 мг перорально 1 раз в сутки) достигнуто увеличение массы скелетной мышечной ткани спустя 12 недель ( $p < 0,001$ ), при этом эффект сохранялся в течение последующих 12-24 недель ( $p < 0,0001$ ), в то время как сила мышц не менялась ( $p = 0,65$ ). Несмотря на эти позитивные результаты отсутствие исследований в отношении больных с резектабельным раком желудка, а также ограниченные данные по безопасности анаморелина не позволяют рекомендовать его применение для коррекции кахексии при резектабельном раке желудка.

Активно изучалась эффективность анаболических стероидов в отношении пациентов с проявлениями раковой кахексии [96]. Поскольку применение тестостерона и его анаболических аналогов сопровождается повышением риска развития гипертрофии/рака предстательной железы у мужчин и вирилизации у женщин, были разработаны селективные модуляторы рецепторов андрогена (СМРА), целенаправленно воздействующие на андрогенные рецепторы мышечной и костной ткани [97]. В двух рандомизированных исследованиях 3 фазы POWER-1 и POWER-2 представлены результаты применения энобосарма, перорального нестероидного СМРА, с участием 641 пациента старше 30 лет с III и IV стадиями НМРЛ [98]. Прием энобосарма во время химиотерапии в обоих исследованиях приводил к увеличению массы скелетной мускулатуры, измеренной на 84 и 147 день (POWER1:  $p = 0,036$  и  $0,026$ ; POWER2:  $p = 0,113$  и  $0,013$ ), при этом побочные эффекты от терапии были сопоставимы с плацебо.

В ряде исследований изучалось влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на аппетит, вес, качество жизни и безжировую массу тела онкологических пациентов с кахексией, однако результаты не были

достаточными для инициализации масштабных многоцентровых исследований [99]. В то же время, интересные клинические данные были получены в ходе рандомизированного клинического исследования II фазы препарата клазакизумаб – гуманизированного антитела к провоспалительному цитокину IL-6. Rigas J.R. и соавт. изучили результаты лечения 124 пациентов с распространенным раком легкого и потерей >5% массы тела за последние 3 месяца [100]. Применение антагониста IL-6 способствовало уменьшению выраженности симптомов усталости по результатам опросника FACIT-F, а также уменьшению скорости потери безжировой массы тела (-0,19 кг против -1,5 кг в группе плацебо).

Другие лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, каннабиоиды, оланзапин) не нашли активного применения в отношении коррекции синдрома раковой кахексии в связи с низкой и недоказанной эффективностью и высоким риском развития серьезных побочных эффектов [101, 102]. Также до сих пор отсутствует доказательная база в отношении влияния различных пищевых добавок, в частности омега-3 жирных кислот и витамина D, на течение синдрома раковой кахексии. Большая часть рандомизированных клинических исследований и метаанализов демонстрирует отсутствие значимого влияния данных препаратов на результаты лечения пациентов [103, 104].

### **1.6.2 Нутритивная поддержка**

Одним из важнейших компонентов лечения онкологических больных с проявлениями раковой кахексии является нутритивная поддержка [105, 106]. Ее целью является обеспечение адекватного суточного потребления питательных веществ исходя из индивидуальных потребностей пациента [107]. Ухудшение нутритивного статуса негативно влияет на результаты хирургического лечения по поводу рака желудка [108, 109]. Так, в исследовании с участием 5309 пациентов с резектабельным раком желудка было выявлено, что для пациентов с НН в послеоперационном периоде характерна более высокая частота инфекционных осложнений (6,9% против 3,26%;  $p < 0,001$ ; ОШ= 2,20; 95% ДИ 1,45–3,34),

дыхательной недостаточности (6,80% против 3,64%;  $p = 0,002$ ; ДИ 1,93 95% ДИ 1,29–2,89), раневой инфекции (3,64% против 1,25%;  $p < 0,001$ , ОШ= 3,00; 95% ДИ 1,59–5,66) [108]. Более того, по результатам многофакторного анализа НН оказалась независимым предиктором более высоких показателей летальности (ОШ=1,87; 95% ДИ 1,25–2,80;  $p = 0,002$ ), длительности пребывания в стационаре (ОШ=1,52; 95% ДИ 1,48–1,55;  $p < 0,001$ ) и стоимости лечения (ОШ=1,61; 95% ДИ 1,61–1,61;  $p < 0,001$ ).

Для скрининга НН разработано множество диагностических шкал, включая Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [111], Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) [112], Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ) [113] и The Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) [114]. Одним из наиболее популярных и удобных для использования в клинической практике является шкала NRS-2002, состоящая из двух блоков – предварительного скрининга и финальной оценки НН (Приложение А).

В рекомендациях ESPEN определены нормы суточного потребления калорий (25-30 ккал/кг в сутки) и белка (1,5 г/кг в сутки) для онкологических больных [105]. У больных с кахексией расход энергии в состоянии покоя увеличен за счет гиперкатаболизма, однако общий расход энергии может оставаться нормальным за счет снижения уровня физической активности [115]. При невозможности обеспечения необходимого количества калорий и питательных веществ обычным питанием рекомендуется нутритивная поддержка в виде дополнительного перорального (путем сипинга) либо энтерального питания [116]. Сипинг (от англ. sip feeding) представляет собой прием маленькими глотками специализированных сбалансированных питательных смесей, содержащих макро- и микронутриенты [117]. Проведение нутритивной поддержки может быть затруднено у больных с опухолевым стенозом желудка. В таких случаях возможны установка стента, назоинтестинального зонда либо формирование обходного гастроэнтероанастомоза. [118]. В случае невозможности обеспечения более 60% энергии энтеральным путем в течение 7 дней возможно дополнительное назначение парентерального питания [106].

Эффективность нутритивной поддержки как метода улучшения результатов хирургического лечения рака желудка оценивалась в ряде исследований. Например, в 2018 г. были представлены результаты РКИ, включавшего 125 пациентов с НН умеренной и тяжелой степени согласно опроснику PG-SGA [119]. Пациенты основной группы получали дополнительное пероральное питание (500 ккал в сутки) в течение 2 недель до операции и с 5 дня после операции. Была отмечена тенденция к снижению числа осложнений в группе нутритивной поддержки (29,2% против 37,1%,  $p=0,346$ ), при этом у пациентов с тяжелой НН различие было статистически значимым (22,7% против 57,1%,  $p=0,036$ , в т.ч. для инфекционных осложнений (4,5% против 35,7%,  $p=0,024$ ).

В нашей стране крупное исследование проведено коллективом авторов под руководством Гамеевой Е.В. [120]. Было включено 400 пациентов с опухолями верхних отделов ЖКТ, головы и шеи, толстой кишки, проходивших хирургическое лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» и имевших признаки НН по шкале NRS-2002. Пациенты основной группы, включавшей 200 человек, получали дополнительную нутритивную поддержку в периоперационном периоде (не менее 10 суток до операции и в течение всего послеоперационного периода). Контрольная группа состояла из ретроспективной группы с традиционным подходом к проведению нутритивной поддержки. Периоперационная нутритивная поддержка больных с опухолями верхних отделов ЖКТ позволила увеличить массу тела к выписке в среднем на  $0,5\pm 1,0$  кг ( $p < 0,01$ ) и повысить уровень как общего белка на 4,1 г/л ( $p < 0,01$ ), так и сывороточного альбумина на 3,3 г/л ( $p < 0,01$ ), несмотря на обширный объем выполненных хирургических вмешательств. Кроме того, в группе больных, получавших нутритивную поддержку, снизилась частота всех хирургических осложнений на 36%, в том числе частота развития несостоятельности анастомозов в 3 раза ( $p=0,014$ ), уменьшилась длительность пребывания в стационаре на 1,08 койко-дня ( $p < 0,05$ ).

Нутритивная поддержка является неотъемлемым компонентом лечения больных со злокачественными опухолями желудка и проявлениями раковой

кахексии. Однако понимание комплексных причин развития кахексии у онкологических пациентов привело к представлению о необходимости сочетания нескольких терапевтических подходов для борьбы с ней.

### 1.6.3 Преабилитация

Преабилитация – активная комплексная подготовка больных к противоопухолевому лечению, включающая в себя наряду с коррекцией сопутствующих заболеваний ЛФК, нутритивную и психологическую поддержку [12].

Ряд экспериментальных исследований показал положительное влияние физической нагрузки на силу и массу мышечной ткани при наличии злокачественной опухоли и кахексии за счет активации ферментов, участвующих в анаболических сигнальных путях и стимулирующих синтез белка в мышечной ткани (например, фосфорилированная киназа Akt, мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), рибосомальная протеинкиназа S6 бета-1) [121, 122]. Кроме того, показано, что физическая нагрузка способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов (в частности, таких как IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и уменьшению митохондриальной дисфункции в мышечной ткани [123, 124].

Психологическая поддержка также представляется важным компонентом подготовки к радикальному противоопухолевому лечению, поскольку онкологические больные зачастую испытывают тревогу и стресс перед проведением хирургического вмешательства [12, 125]. Ухудшение психологического состояния влияет на желание пациентов принимать пищу, усугубляя проявления кахексии [5].

В последние годы активно изучаются возможности мультимодальной преабилитации как метода улучшения результатов обширных онкохирургических вмешательств. В 2019 г. Volger и соавт. [126] представили результаты систематического обзора литературы, посвященного оценке эффективности преабилитации у пациентов со злокачественными опухолями пищевода и желудка.

В работу было включено 12 исследований, обобщающих результаты лечения 937 пациентов. Результаты исследований были противоречивыми: в отдельных работах сообщалось об отсутствии клинической эффективности преабилитации. Авторами была отмечена крайняя неоднородность исследований: в большинстве из них проводилась оценка эффективности ЛФК, нутритивной поддержки или дыхательной гимнастики по отдельности, что затрудняло проведение метаанализа и не позволяло установить влияние комплексной подготовки к хирургическому лечению рака желудка.

В 2023 г. китайские специалисты представили результаты обновленного метаанализа, включившего 910 пациентов с опухолями пищевода и желудка. Было показано, что преабилитация снижает число послеоперационных осложнений (OR = 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,93;  $p = 0,006$ ), легочных осложнений (OR = 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,79;  $p = 0,0002$ ) и тяжелых осложнений (OR = 0,63; 95% ДИ: 0,47–0,84;  $p = 0,002$ ), а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре (средняя разница = -1,92; 95% ДИ: -3,11–0,73;  $p = 0,002$ ) [127]. При этом в ходе подгруппового анализа подчеркивалось, что благоприятный эффект преабилитации был выражен только при использовании мультимодального подхода.

Необходимо отметить, что нам не удалось обнаружить в доступной литературе исследований, посвященных оценке влияния мультимодальной преабилитации на результаты хирургии у пациентов с кахексией. Только одно исследование изучало влияние двухкомпонентной преабилитации, состоявшей из ЛФК и нутритивной поддержки, на функциональное состояние больных с резектабельным раком желудка и саркопенией [13]. Несмотря на выявленное улучшение функциональных показателей после проведения преабилитации (улучшение силы захвата руки с  $20,0 \pm 5,3$  кг до  $21,2 \pm 5,2$  кг,  $p=0,022$ ), отсутствие контрольной группы и небольшой размер выборки не позволили авторам определить влияние мультимодального подхода на клиническую эффективность лечения.

Таким образом, мультимодальная преабилитация представляется перспективным методом подготовки к операции онкологических больных. Однако необходимо выделить наиболее уязвимых групп пациентов, нуждающихся в подготовке к операции в большей степени. Отсутствие актуальных исследований в отношении мультимодальной подготовки к хирургическому лечению рака желудка при наличии кахексии обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

### 1.7 Резюме

Злокачественные опухоли желудка занимают одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний. Кахексия, являясь одним из наиболее характерных проявлений рака желудка, развивается у ряда пациентов уже на начальных стадиях заболевания. Причины ее развития при раке желудка носят комплексный характер. Они включают в себя анорексию, мальнутрицию и мальдигестию, системное воспаление и гиперкатаболизм. Лекарственная противоопухолевая терапия рака желудка, обширный характер выполняемых хирургических вмешательств усугубляют проявления кахексии и значительно ухудшают функциональное состояние больных.

В настоящее время в зарубежной и российской литературе существует дефицит исследований, посвященных диагностике и оценке влияния раковой кахексии на ближайшие послеоперационные результаты у пациентов с резектабельным раком желудка. Кроме того, методы профилактики и лечения кахексии, особенно у пациентов с резектабельными опухолями, недостаточно эффективны и продолжают разрабатываться. Мультимодальный подход к преабилитации, основанный на сочетании ЛФК, нутритивной и психологической поддержки, представляется одним из наиболее перспективных. С нашей точки зрения, изучение вклада раковой кахексии в неблагоприятные результаты лечения и разработка новых методов ее коррекции позволят улучшить результаты лечения

резектабельного рака желудка, что и послужило основой для проведения исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Диссертационная работа была выполнена на кафедре онкологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Набор пациентов осуществлялся на клинической базе в онкологическом отделении №4 ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ». Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета (протокол №3 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 23.04.2024 г.). От всех пациентов или их законных представителей было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### **2.1 Дизайн исследования**

Всего в диссертационное исследование было включено 147 пациентов с резектабельным раком желудка, проходивших хирургическое лечение с 2019 г. по 2023 г. в онкологическом отделении №4 ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ».

#### **2.1.1 Схема исследования**

Диссертационная работа состояла из двух этапов (Рисунки 2–3).

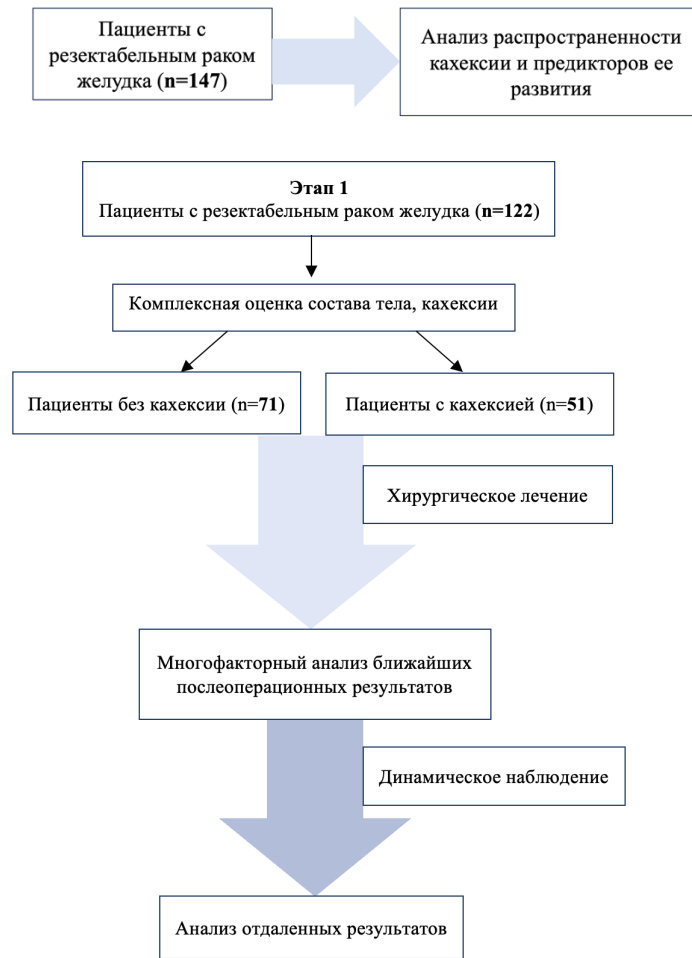


Рисунок 2 – Схема 1 этапа исследования



Рисунок 3 – Схема 2 этапа исследования

На первом этапе проведено проспективное обсервационное исследование: проанализирована распространенность кахексии и выполнен анализ предикторов ее развития у 147 пациентов с резектабельным раком желудка, проходивших хирургическое лечение с 2019 по 2023 гг. Также проведена оценка влияния кахексии на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 122 пациентов с резектабельным раком желудка, оперированных с 2019 по 2022 гг. до внедрения программы преабилитации.

На втором этапе проведено пилотное сравнительное исследование по оценке безопасности и эффективности мультимодальной дистанционной преабилитации у пациентов с кахексией, готовящихся к хирургическому лечению по поводу рака желудка в период с 2022 г. по 2023 г. В основную группу (n=25) включены пациенты с кахексией, проходившие комплексную предоперационную подготовку к хирургическому вмешательству по поводу рака желудка в рамках гранта Фонда поддержки научных исследований в онкологии «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении» (№2021-01). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 6 от 30.05.22 г.).

Контрольную группу (n=51) составили пациенты из первого этапа исследования с кахексией и резектабельным раком желудка, которым не проводилась комплексная предоперационная подготовка (группа исторического контроля).

### **2.1.2 Критерии включения/невключения**

Критерии включения пациентов:

1. Письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Возраст пациентов от 18 лет.
3. Гистологически подтвержденный рак желудка (стадии T2-4N0-3M0).
4. Функциональный статус 0-2 по шкале ECOG.

5. Отсутствие отдаленных метастазов.
6. Наличие кахексии (для 2 этапа исследования).

Критерии невключения пациентов:

1. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании или хирургического лечения.
2. Предшествующее в течение последних 3 месяцев хирургическое лечение по поводу настоящего или иного заболевания, за исключением диагностической лапароскопии.
3. Наличие отдаленных метастазов.
4. Функциональный статус по шкале ECOG >2.
5. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
6. Беременность или кормление грудью.
7. Наличие осложнений опухолевого процесса, требующих незамедлительного хирургического вмешательства.
8. Паралич или пациенты с преморбидными состояниями (кардиореспираторными, опорно-двигательными и/или неврологическими), которым противопоказаны упражнения и оценка физического статуса (для 2 этапа исследования).

### **2.1.3 Конечные точки исследования**

Первичная конечная точка: частота послеоперационных осложнений в течение 30 дней после выполнения хирургического вмешательства.

К легким послеоперационным осложнениям относили осложнения I-II степени, к тяжелым – IIIA-V степени согласно классификации Диндо-Клавьен [128]:

- I степень – осложнения, не требующие лечения;
- II – медикаментозная терапия осложнений;

IIIa – осложнения, требующие малоинвазивных (пункционно-дренирующих) вмешательств;

IIIb – хирургическое лечение осложнений;

IVa – дисфункция одного органа;

IVb – полиорганная недостаточность;

V – летальный исход.

Вторичные конечные точки:

1. Частота развития инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), включая нагноение послеоперационной раны, несостоятельность швов анастомозов или культы желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК), внутрибрюшной абсцесс, перитонит;

2. Частота развития отдельных видов послеоперационных осложнений: послеоперационная пневмония, несостоятельность пищеводно-кишечного, желудочно-кишечного или межкишечного анастомоза, несостоятельность культы желудка/ДПК, абсцесс брюшной полости, эвентрация;

3. Медиана послеоперационного койко-дня в сутках;

4. Динамика функциональных показателей (силы захвата руки, скорости ходьбы, толерантность к физической нагрузке (ТФН)) и показателей нутритивного статуса (вес, индекс массы тела (ИМТ), уровень альбумина, абсолютное количество лимфоцитов) для группы преабилитации второго этапа исследования;

5. Летальность в течение 30 и 90 дней после операции;

6. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Под ИОХВ в диссертационном исследовании понималось развитие инфекционного процесса, возникающего в зоне хирургического разреза, органа или полости в течение 30 дней послеоперационного периода [129, 130]. Диагностика отдельных послеоперационных хирургических осложнений, включая несостоятельность анастомоза, культы ДПК, панкреатический свищ, осуществлялась в соответствии с международным консенсусом по осложнениям после гастрэктомий [131].

ОВ определялась как время от даты операции до смерти от любой причины.  
ВБП определялась как время от даты операции до прогрессирования или смерти от любой причины.

## 2.2 Общая характеристика пациентов

Общая характеристика пациентов (n=147) представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов

Характеристика		Результат (n=147)
Мужской пол, абс. (%)		92 (62,6)
Возраст, лет (медиана (ИКР))		67 (61-74)
Статус ECOG, балл, абс. (%)	0-1	121 (82,3)
	2	26 (17,7)
Индекс Чарлсон, балл (медиана (ИКР))		5 (4-6)
Потеря массы тела за последние 6 мес, % (медиана (мин-макс))		3,4 (0-36)
Шкала NRS-2002, балл $\geq$ 3, абс. (%)		63 (42,8)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (медиана (ИКР))		26,5 (23,3-29,5)
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq$ 3, абс. (%)		33 (22,4)
Альбумин $<$ 35 г/л, абс. (%)		21 (14,3)
Клиническая стадия, абс. (%)	I	43 (29,2)
	II	45 (30,6)
	III	51 (34,7)
	IVA	8 (5,4)
Осложнения опухолевого процесса, абс. (%)	Стеноз выходного отдела желудка	5 (3,4)
	ЖКК	5 (3,4)
	Анемия	30 (20,4)
Гистологический тип, абс. (%)	Аденокарцинома G1-G2	82 (55,8)
	Аденокарцинома G3-G4	47 (31,9)
	Перстневидноклеточный рак	18 (12,2)
Тип опухоли по Borrmann, абс. (%)	1-2	44 (29,9)
	3-4	103 (70)
Локализация опухоли и вовлечение соседних органов, абс. (%)	Кардиальный отдел	28 (19)
	Тело желудка	92 (62,6)
	Антральный отдел	24 (16,3)
	Тотальный рак желудка	3 (2)

Продолжение Таблицы 2

	ДПК	1 (0,6)
	Селезенка	3 (2)
	Поджелудочная железа	6 (4)
	Печень	3 (2)
Объем хирургического вмешательства, абс. (%), <i>n=146</i>	ПРЖ	7 (4,8)
	Гастрэктомия	55 (37,6)
	ДРЖ	75 (51,4)
	Комбинированные операции	9 (6,1)
Лапароскопический доступ, абс. (%), <i>n=146</i>		57 (39)
Патоморфологическая стадия (ур/р), абс. (%), <i>n=146</i>	Полный патоморфоз	14 (9,6)
	I	50 (34,2)
	II	33 (22,6)
	III	49 (33,6)
Край резекции, абс. (%), <i>n=146</i>	R0	138 (94,5)
	R1	9 (6,2)
Количество удаленных лимфоузлов (медиана (ИКР)), <i>n=146</i>		21 (16,3-25,8)
Пораженные лимфоузлы, абс. (%), <i>n=146</i>	(y)pN0	81 (55,5)
	(y)pN1	26 (17,8)
	(y)pN2	20 (13,7)
	(y)pN3a	13 (8,9)
	(y)pN3b	6 (4,1)
Лечебный патоморфоз, абс. (%), <i>n=90</i>	TRG-1	14 (15,5)
	TRG-2	12 (13,3)
	TRG-3	31 (34,4)
	TRG-4	30 (33,3)
	TRG-5	2 (2,2)
Количество удаленных лимфоузлов (медиана (ИКР))		21 (16,3-25,8)
Лимфоваскулярная инвазия, абс. (%), <i>n=146</i>		62 (42,5)
Периневральная инвазия, абс. (%), <i>n=146</i>		59 (40,4)
Периоперационная ХТ, абс. (%), <i>n=146</i>	FLOT	58 (39,7)
	FOLFOX	25 (17,1)
АПХТ (XELOX), абс. (%), <i>n=146</i>		12 (8,2)

В исследование включено 147 пациентов (медиана возраста 67 лет, мужчины – 62,6%, женщины – 37,4%). Классификация рака желудка по системе TNM и распределение по стадиям проводилось в соответствии с 8-ой редакцией (TNM-8, 2017 г.) Американского объединенного комитета по раку (AJCC, American Joint Committee on Cancer) [132]. В исследование включены пациенты I-IVA

клинической стадии рака желудка. К клинической стадии IVA согласно TNM-8 относили случаи местно-распространенного рака желудка с признаками инвазии в соседние органы (cT4b). При патоморфологическом исследовании опухолевого материала у 83 (56,8%) пациентов установлена I-II стадия заболевания, у 49 (33,6%) – III морфологическая стадия.

У 5 пациентов (3,4%) в анамнезе диагностирован стеноз выходного отдела желудка, потребовавший стентирования зоны опухолевого стеноза либо формирования обходного гастроэнтероанастомоза до начала проведения комбинированного лечения. У 5 пациентов (3,4%) до начала лечения либо в процессе НАПХТ зарегистрирован эпизод желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), требовавший выполнения эндоскопического гемостаза либо эмболизации левой желудочной артерии. У 20,4% пациентов в предоперационном периоде была диагностирована анемия (уровень гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин).

В работе использовалась международная гистологическая классификация (ВОЗ, 2019) [133]. Обозначение регионарных групп лимфоузлов проводилось согласно классификации Японской ассоциации по изучению рака, 1998 (JGCA, Japanese Gastric Cancer Association) [134]. Степень патоморфологического регресса оценивалась в соответствии с классификацией Mandard (приложение А). У 14 пациентов (9,6%) наблюдался полный патоморфологический ответ опухоли на предоперационную ПХТ.

Функциональный статус 0-1 по шкале ECOG отмечен у 82,3% пациентов, в остальных случаях зарегистрирован статус ECOG-2. Наиболее часто (62,6%) опухоль локализовалась в теле желудка (Рисунок 4).

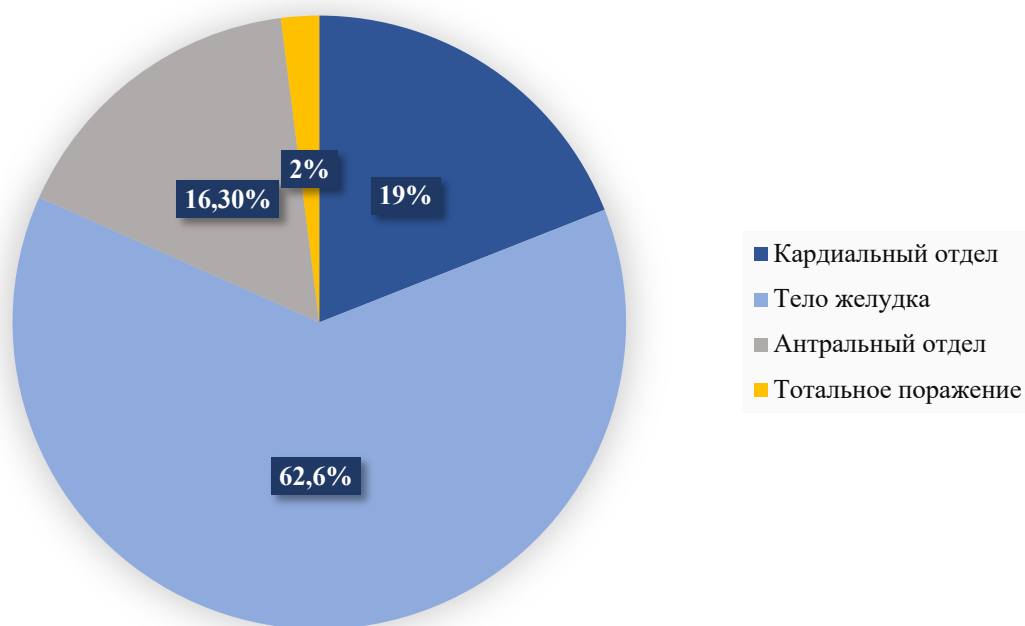


Рисунок 4 – Распределение больных по локализации рака желудка

Инвазия опухоли в смежные органы (8,8%) потребовала выполнения комбинированных вмешательств у 9 пациентов: резекция хвоста ПЖ и спленэктомия – 3, плоскостная резекция тела ПЖ и атипичная резекция левой доли печени – 1, атипичная резекция левой доли печени – 1, плоскостная резекция ПЖ – 1, панкреатодуоденальная резекция – 1, спленэктомия – 1, сегментэктомия S2-S3 печени – 1.

### 2.3 Предоперационное обследование

Пациентам перед хирургическим вмешательством проводилось стандартное обследование согласно актуальным российским клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [15], которое включало в себя:

1. Предоперационный осмотр врачом-онкологом, анестезиологом со сбором жалоб и анамнеза, тщательным физикальным обследованием, определением общего состояния по шкале ECOG. При необходимости проводился осмотр специалистами узкого профиля при наличии показаний (невролог,

кардиолог, эндокринолог и др.). Для оценки значимости сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсон, который рассчитывался как сумма баллов, соответствующих тем или иным сопутствующим заболеваниям [135]. Оценка риска НН проводилась с использованием шкалы NRS-2002 (Приложение В) [112].

2. Стандартные лабораторные исследования, включавшие общий (клинический) анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, С-реактивный белок, электролиты крови, креатинин, мочевины), исследование свертывающей системы крови, анализы крови на инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), определение группы крови по системе АВ0, резус-фактора, фенотипирование по антигенам резус-фактора и системы Kell, общий (клинический) анализ мочи. В качестве показателя системного воспаления использовалось нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, которое рассчитывалось как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов. За пороговое значение принималось отношение нейтрофилов к лимфоцитам, равное 3 [80].

3. Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ). Также всем пациентом с опухолями желудка выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с мультифокальной биопсией опухоли желудка с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. При небольших опухолях желудка (сT1-2) дополнительно выполнялась эндосонография желудка с целью определения глубины инвазии опухоли и наличия измененных регионарных лимфоузлов. КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием проводилась с целью определения распространенности опухолевого процесса. При проведении НАПХТ повторные ЭГДС и КТ 3-х зон с в/в контрастированием назначались пациентам по окончании НАПХТ с целью определения окончательного объема хирургического вмешательства. До операции по данным КТ с целью планирования хирургического

вмешательства дополнительно проводилась оценка артериальной анатомии желудка, в том числе чревного ствола и печеночной артерии.

4. Диагностическая лапароскопия с забором смывов с брюшины с целью исключения перитонеальной диссеминации и определения локализации опухолевого процесса.

## 2.4 Характеристика пациентов (1 этап исследования)

С целью оценки влияния кахексии на ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты были проанализированы данные 122 пациентов, оперированных по поводу рака желудка в онкологическом отделении №4 ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» (Онкологический центр №1) с 2019 г. по 2022 г. Характеристика пациентов 1 этапа исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов 1 этапа исследования

Характеристики		Результат (n=122)
Мужской пол, абс. (%)		80 (65,6)
Возраст, лет (медиана (ИКР))		67 (60-73)
Статус ECOG, балл, абс. (%)	0-1	100 (81,9%)
	2	22 (18%)
Индекс Чарлсон, балл (медиана (ИКР))		5 (4-6)
Потеря массы тела за последние 6 мес, % (медиана (мин-макс))		2,42 (0-36)
Шкала NRS-2002, балл $\geq$ 3, абс. (%)		46 (37,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (медиана (ИКР))		26,9 (23,7-29,9)
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq$ 3, абс. (%)		30 (24,6)
Альбумин $<$ 35 г/л, абс. (%)		13 (10,6)
Тип по Vorhann, абс. (%)	1-2	37 (30,3)
	3-4	85 (69,7)
Клиническая стадия, абс. (%)	I	39 (31,9)
	II	36 (29,5)
	III	42 (34,4)
	IVA	5 (4)
Осложнения опухолевого процесса, абс. (%)	Стеноз выходного отдела желудка	5 (4)
	ЖКК	3 (2,4)
	Анемия	23 (18,8)

Продолжение Таблицы 3

Гистологический тип, абс. (%)	Аденокарцинома G1-G2	69 (56,5)
	Аденокарцинома G3-G4	38 (31,1)
	Перстневидноклеточный рак	15 (12,3)
Локализация опухоли и инвазия в смежные органы, абс. (%)	Кардиальный отдел	22 (18)
	Тело желудка	80 (65,6)
	Антральный отдел	19 (15,6)
	Тотальный рак желудка	1 (0,8)
	ДПК	0
	Селезенка	1 (0,8)
	Поджелудочная железа	4 (3,3)
	Печень	2 (1,6)
Объем хирургического вмешательства, абс. (%)	ПРЖ	7 (5,7)
	Гастрэктомия	46 (37,7)
	ДРЖ	64 (52,4)
	Комбинированные операции	5 (4)
Лапароскопический доступ, абс. (%)		47 (38,5)
Патоморфологическая стадия (ур/р), абс. (%)	Полный патоморфоз	13 (10,6)
	I	44 (36)
	II	26 (21,3)
	III	39 (31,9)
Край резекции, абс. (%)	R0	115 (94,2)
	R1	7 (5,7)
Количество удаленных лимфоузлов (медиана (ИКР))		21 (17-25,8)
Пораженные лимфоузлы, абс. (%)	(y)pN0	71 (58,2)
	(y)pN1	20 (16,4)
	(y)pN2	16 (13,1)
	(y)pN3a	10 (8,2)
	(y)pN3b	5 (4)
Лечебный патоморфоз, абс. (%), n=73	TRG-1	13 (17,8)
	TRG-2	12 (16,4)
	TRG-3	27 (36,9)
	TRG-4	20 (27,4)
	TRG-5	1 (1,4)
Лимфоваскулярная инвазия, абс. (%)		44 (36)
Периневральная инвазия, абс. (%)		43 (35,2)
Периоперационная ХТ, абс. (%)	FLOT	51 (44,3)
	FOLFOX	18 (14,7)
АПХТ (XELOX), абс. (%)		9 (7,4)

## 2.5 Методы диагностики кахексии и саркопении

Оценка кахексии проводилась до операции с использованием консенсусных критериев EPCRC [6]. Наличие кахексии устанавливалось по одному из критериев:

- снижение веса  $>5\%$  за 6 месяцев при отсутствии голодания;
- снижение веса  $>2\%$  и ИМТ  $<20$  кг/м<sup>2</sup>;
- снижение веса  $>2\%$  и наличие саркопении.

Для диагностики саркопении использовали международные консенсусные критерии [52]. При этом выполнялась оценка мышечной силы, массы скелетной мускулатуры и переносимости физической нагрузки.

Снижение мышечной силы свидетельствовало о наличии «вероятной» саркопении, одномоментное снижение мышечной силы и массы скелетной мускулатуры подтверждало наличие саркопении, а при наличии третьего компонента (низкой переносимости физической нагрузки) устанавливалась тяжелая саркопении. Для измерения мышечной силы использовался показатель силы захвата руки. Измерение проводилось при помощи кистевого электронного динамометра ДМЭР-150-0,5 (Производитель – АО «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС», Россия) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Измерение мышечной силы при помощи кистевого динамометра

Измерение проводилось сидя трижды каждой рукой. Предплечье было частично согнуто в локтевом суставе (от 90 до 120 градусов), запястный сустав находился в нейтральном положении. Наибольшее значение принималось за показатель силы захвата руки. Пороговыми значениями были 27 кг для мужчин и 16 кг для женщин [52, 62].

Масса скелетной мускулатуры оценивалась по аксиальному срезу КТ на уровне L3 с помощью специализированного программного обеспечения SliceOmatic, ver. 6 (Производитель – TomoVision, Канада) (Рисунок 6).

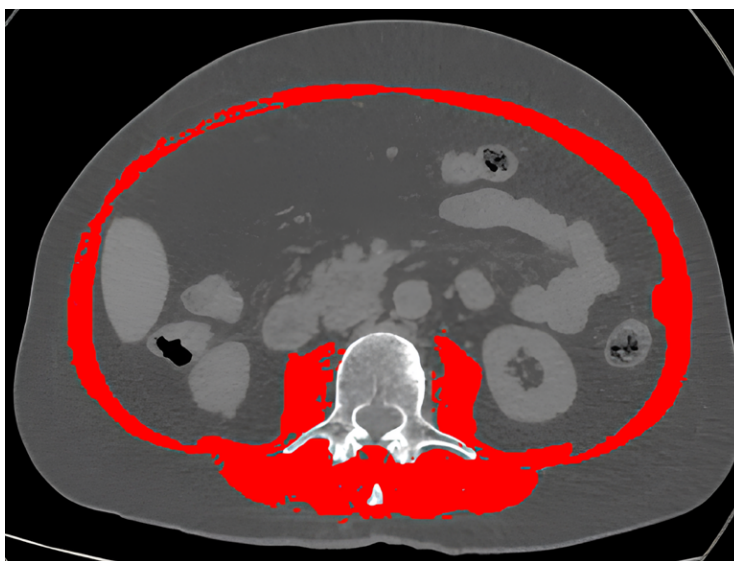


Рисунок 6 – Оценка площади скелетной мускулатуры на уровне L3

Для скелетной мускулатуры использовался диапазон единиц Хаунсфилда (HU) от 150 до -29 HU. За единицу измерения показателя массы скелетной мышечной ткани применялся СМИ, который рассчитывался как отношение показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента ( $m^2$ ) ( $cm^2/m^2$ ). Для диагностики саркопении использовали пороговые значения Martin и соавт.:  $41 cm^2/m^2$  для женщин и  $43 cm^2/m^2$  для мужчин при ИМТ  $<25 kg/m^2$  и  $53 cm^2/m^2$  при ИМТ  $\geq 25 kg/m^2$  [59].

Переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью теста ходьбы на 400 м. Каждого пациента просили пройти 20 кругов по 20 м в сопровождении

врача по заранее размеченному участку больничного коридора. Тест считался выполненным в случае завершения ходьбы в течение 6 минут [52, 68].

## 2.6 Характеристика пациентов (2 этап исследования)

На 2 этапе проведено сравнительное пилотное исследование, посвященное анализу влияния мультимодальной преабилитации на результаты лечения резектабельного рака желудка при наличии кахексии.

В основную группу вошли 25 пациентов с кахексией, которым проводилась комплексная предоперационная подготовка. Группа контроля включала 51 пациента с кахексией из первого этапа исследования, которые получали лечение с 2019 г. по 2022 г. до внедрения программы преабилитации.

Пациенты групп преабилитации и контроля были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, что продемонстрировано в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительный анализ групп преабилитации и контроля

Характеристики		Преабилитация (n=25)	Контроль (n=51)	p-value
Мужской пол, абс. (%)		12 (48)	35 (68,6)	0,055
Возраст, лет (медиана (ИКР))		68 (63-75)	69 (61-75)	0,67
Статус ECOG, балл, абс. (%)	0-1	21 (84)	36 (70,6)	0,265
	2	4 (16)	15 (29,4)	
Индекс Чарлсон, балл (медиана (ИКР))		5 (4-7)	5 (4-6)	0,464
Потеря массы тела за последние 6 мес, % (медиана (мин-макс))		14,6 (2,9-33,3)	12 (2,3-36)	0,167
Шкала NRS-2002, балл $\geq 3$ , абс. (%)		17 (68)	41 (80,4)	0,233
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (медиана (ИКР))		24,8 (21,3-28)	26 (22,8-28,6)	0,192
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$ , абс. (%)		3 (12)	13 (25,5)	0,236
Альбумин $<35$ г/л, абс. (%)		8 (32)	7 (13,7)	0,06
Площадь скелетной мускулатуры на уровне L3, см <sup>2</sup> (среднее $\pm$ стандартное отклонение)		130 $\pm$ 34,8	133 $\pm$ 39	0,692

Продолжение Таблицы 4

СМИ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)		48 ± 10,1	45,8 ± 11,3	0,420
Сила захвата руки, кг (среднее ± стандартное отклонение)		30±10,1	30,95±10,9 5	0,349
Время ходьбы на 400 м, мин (медиана (ИКР))		5,37 (4,92-5,69)	5,4 (5,07-6)	0,533
Клиническая стадия, абс. (%)	I	4 (16)	14 (27,4)	0,39
	II	9 (36)	12 (23,5)	0,254
	III	9 (36)	22 (43,1)	0,552
	IVa	3 (12)	3 (5,8)	0,388
Осложнения опухолевого процесса, абс. (%)	Стеноз выходного отдела желудка	0	5 (9,8)	0,164
	ЖКК	2 (8)	3 (5,8)	0,99
	Анемия	7 (28)	11 (21,6)	0,536
Гистологический тип, абс. (%)	Аденокарцинома G1-G2	13 (52)	29 (56,8)	0,573
	Аденокарцинома G3-G4	9 (36)	18 (35,3)	
	Перстневидно- клеточный рак	3 (12)	4 (7,8)	0,667
Тип по Vormann, абс. (%)	1-2	7 (28)	16 (31,4)	0,764
	3-4	18 (72)	35 (68,6)	
Локализация опухоли и вовлечение соседних органов, абс. (%)	Кардиальный отдел	6 (24)	13 (25,5)	0,887
	Тело желудка	12 (48)	27 (52,9)	0,685
	Антральный отдел	5 (20)	10 (19,6)	0,967
	Тотальный рак желудка	2 (8)	1 (1,9)	0,238
	ДПК	1 (4)	0	0,328
	Селезенка	2 (8)	1 (1,9)	0,238
	Поджелудочная железа	2 (8)	3 (5,8)	0,99
Печень	1 (4)	1 (1,9)	0,99	
Объем хирургического вмешательства, абс. (%), n=75	ПРЖ	0	2 (3,9)	0,549
	Гастрэктомия	9 (37,5)	22 (43,1)	0,731
	ДРЖ	11 (45,8)	24 (47)	0,743
	Комбинированные операции	4 (16,6)	3 (5,8)	0,2
Лапароскопический доступ, абс. (%), n=75		10 (40)	15 (30)	0,356

Продолжение Таблицы 4

Патоморфологическая стадия (ур/р), абс. (%), $n=75$	Полный патоморфоз	1 (4,1)	7 (13,7)	0,259
	I	6 (25)	13 (25,4)	0,964
	II	7 (29,1)	7 (13,7)	0,11
	III	10 (41,6)	24 (47)	0,561
Край резекции, абс. (%), $n=75$	R0	22 (91,6)	48 (94,1)	0,652
	R1	2 (8,3)	3 (5,8)	
Лечебный патоморфоз, абс. (%), $n=52$	TRG-1	1 (6,25)	7 (19,4)	0,408
	TRG-2	0	6 (16,6)	0,16
	TRG-3	4 (25)	10 (27,7)	0,99
	TRG-4	10 (62,5)	12 (33,3)	0,07
	TRG-5	1 (6,25)	1 (2,7)	0,524
Количество удаленных лимфоузлов (медиана (ИКР)), $n=75$		20 (15,8-25,5)	22 (17-26,5)	0,451
Пораженные лимфоузлы, абс. (%), $n=75$	(y)pN1	6 (25)	10 (19,6)	0,595
	(y)pN2	4 (16,6)	9 (17,6)	0,99
	(y)pN3a	3 (12,5)	8 (15,6)	0,99
	(y)pN3b	1 (4,1)	3 (5,8)	0,99
Периоперационная ХТ, абс. (%), $n=75$	FLOT	7 (29,1)	25 (49)	0,081
	FOLFOX	7 (29,1)	12 (23,5)	0,672
АПХТ, абс. (%), $n=75$		3 (12,5)	1 (1,9)	0,09

## 2.7 Методические аспекты дистанционной мультимодальной преабилитации

В группе преабилитации до начала предоперационной подготовки проводилось измерение толерантности к физической нагрузке в метаболических эквивалентах (MET, metabolic equivalent of task) с помощью нагрузочного тестирования с использованием ножного велоэргометра с целью определения интенсивности и продолжительности физической нагрузки во время ЛФК. Исследование проводилось на аппарате «Комплекс для проведения проб с физической нагрузкой – Астрокард Полисистем ФС» (Производитель – АО «Медик», Россия) (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Нагрузочное тестирование с использованием велоэргометра

Применялся модифицированный протокол Брюса, который заключается в более медленном наращивании уровня нагрузки и используется у больных пожилого и старческого возраста, а также физически нетренированных людей [136]. Нагрузочная проба выполнялась с использованием ножного велоэргометра с начальной мощностью 25 Вт. Нагрузка повышалась непрерывно ступенеобразно: продолжительность каждой ступени составляла 3 минуты, мощность увеличивалась на 25 Вт.

Во время дозированной физической нагрузки осуществлялась регистрация ЭКГ в 6 стандартных отведениях, артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Максимальную возрастную ЧСС рассчитывали по формуле:  $220 - \text{возраст}$ . Субмаксимальная ЧСС составляла 85% от расчетной максимальной ЧСС. Субъективную переносимость физической нагрузки оценивали по 20-балльной шкале Борга (Приложение С) [137].

Критерием прекращения нагрузочной пробы являлись достижение больным субмаксимальной ЧСС либо отказ больного продолжать нагрузку вследствие усталости (12-14 баллов по шкале Борга). Возникновение стенокардии, нарушений

ритма и проводимости, выраженного подъема артериального давления, изменений на ЭКГ ишемического характера (диагностически значимая динамика сегмента ST-T) также являлись причиной прекращения дозированной нагрузки. Пример записи основных параметров с использованием велоэргометра и протокола нагрузочного тестирования представлен на рисунках 8–9.

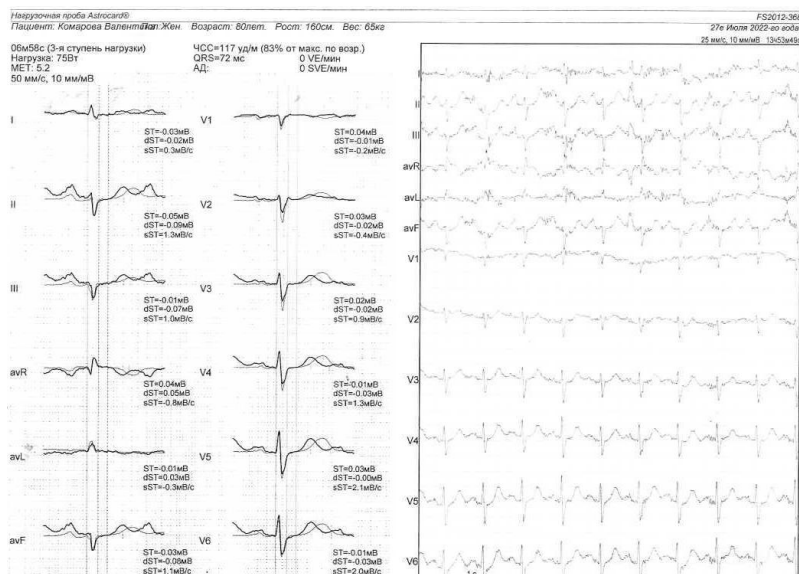


Рисунок 8 – Пример записи ЭКГ на 3-ей ступени нагрузочного тестирования на велоэргометре

Комплексная программа проведения нагрузочных проб Astrosan®

Протокол пробы с физической нагрузкой (велоэргометр)

Пациент: Комарова Валентина Дата: 27.07.22 Время: 13:44:6м

Эк	пени	эка	Вт	мя	(% от макс по возр)	Дс	АДд	ДП	ЖЭС	Уровень сегмента ST (мм)											Симптомы	
										I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5		V6
Н	1	25	3.00	78	(55%)	130	80	10400	0	0.0	0.3	0.3	-0.1	-0.1	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.2	
а	2	50	3.00	104	(74%)	140	80	14280	1	0.0	0.3	0.3	-0.2	-0.1	0.3	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	
г	3	75	1.03	117	(83%)				0	0.0	0.0	0.1	0.0	-0.1	0.1	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	
р																						
у																						
э																						
к																						
а																						
В		0	1.00	101	(72%)	140	80	14140	0	0.1	0.5	0.3	-0.3	0.0	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	
С		0	2.00	85	(60%)	160	80	13600	0	-0.1	0.2	0.3	0.0	-0.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	
С		0	3.00	84	(60%)				0	0.0	0.1	0.2	0.0	-0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	
Т		0	4.00	81	(57%)	130	80	10530	0	-0.3	0.0	0.3	0.1	-0.3	0.2	0.4	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	
а		0	5.00	79	(56%)	110	70	8580	1	-0.2	0.0	0.3	0.0	-0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0	
н		0	6.00	77	(55%)				0	0.0	0.2	0.3	-0.1	-0.1	0.2	0.6	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1	
а		0	6.25	75	(53%)	120	60	9000	0	-0.1	0.1	0.3	0.0	-0.2	0.2	0.4	0.3	0.2	0.0	0.0	0.1	

Рисунок 9 – Пример протокола нагрузочного тестирования пациента на велоэргометре

Выполненную нагрузку оценивали в МЕТ. 1 МЕТ отражает среднее количество кислорода, поглощаемого в течение 1 минуты в состоянии покоя 1 кг массы тела человека. Число МЕТ на высоте нагрузки показывает, во сколько раз возрастает количество потребляемого кислорода относительно этого показателя в покое. МЕТ рассчитывался программой автоматически в зависимости от веса пациента.

Для оценки ТФН использовались пороговые значения, обозначенные в приложении D.

По окончании программы преабилитации проводилось повторное нагрузочное тестирование с целью оценки динамики функциональных показателей.

Комплексная предоперационная подготовка проводилась пациентам группы преабилитации по окончании НАПХТ за 10-20 дней до предполагаемого радикального хирургического лечения и состояла из 3 компонентов: дополнительная нутритивная поддержка, ЛФК на основе дыхательной гимнастики и скандинавской ходьбы, и психологическое консультирование.

Во время первого визита пациенты с кахексией, вошедшие в группу преабилитации, были консультированы врачом ЛФК с целью определения кратности и продолжительности занятий исходя из уровня начальной подготовки и результатов нагрузочного тестирования. Программа тренировки длилась 50-55 минут и состояла из 3 частей:

1. Подготовительный блок (5-10 минут): разминка в виде комплекса упражнений стоя с элементами дыхательной гимнастики.
2. Аэробная нагрузка (30-35 минут) на основе скандинавской ходьбы
3. Заминка с растяжкой (5-10 минут).

Техника упражнений изучалась пациентами совместно с врачом ЛФК, а также демонстрировалась на специальных обучающих видео, используемых пациентами дистанционно. Интенсивность аэробных упражнений измерялась с использованием двух основных показателей: целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и воспринимаемой скорости нагрузки (по шкале Борга) [129].

Программа была направлена на достижение умеренной интенсивности тренировок, соответствующей 12-14 баллам по шкале Борга, и на поддержание целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитанной по формуле Карвонена:  $(220 - \text{возраст} - \text{ЧСС покоя}) \times 0,7 + \text{ЧСС покоя}$  [138], где 0,7 – коэффициент интенсивности физической нагрузки. Программа была нацелена на выполнение не менее 600 МЕТ-минут в неделю, что соответствует 150 минутам тренировок умеренной интенсивности в неделю (3 тренировки по 50 минут) [139], однако, учитывая различную ТФН у пациентов, индивидуальные тренировочные программы разрабатывались исходя из результатов нагрузочного тестирования.

Пациенты вели дневник тренировок, в котором указывали длительность тренировки, субъективную интенсивность физической нагрузки по шкале Борга, а также результаты измерения ЧСС.

Пациенты группы преабилитации получали рекомендации по основному питанию, исходя из их текущего нутритивного статуса. Они ежедневно вели дневник питания, включавший информацию о текущей массе тела, количестве и качестве съеденной пищи, а также наличии различных симптомов со стороны ЖКТ и самооценке аппетита по 5-балльной шкале (Рисунок 10).

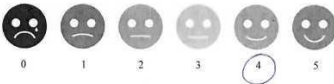
Помимо коррекции основного рациона питания, все пациенты исследуемой группы второго этапа получали дополнительное лечебное сипинговое питание (суппортан напитков, 200 мл, Fresenius Kabi, Германия) с целью достижения целевых суточных потребностей в белке (1,5 г на кг массы тела в сутки) и калорийности рациона (30 ккал на 1 кг массы тела в сутки), рекомендованных для онкологических больных. Количество назначаемой энтеральной смеси определялось в зависимости от качества основного рациона и потребностей пациента, и составляло от 200 до 600 мл в сутки.

Дата: 12.02.2022      День от начала лечения: 7

Масса тела (утром): 70 кг

Тошнота / рвота / диарея / запор (подчеркнуть при наличии)

Самооценка аппетита:


  
 0    1    2    3    4    5

	Примерное меню	Объем пищи относительно тарелки (%)
Завтрак	сардинка, белый батон	80%
Перекус	свежий творог со сметаной	60%
Обед	фарш, картофель, салат свекольный со сметаной, мясо отварное, чай с лимоном	85%
Перекус		
Ужин	сардинка, помидор свежий, гречка	70%
Перекус перед сном		
Объем жидкости, выпитой в течение дня	1000 мл	
Объем специализированного питания (мл)	600 мл (3 бан.)	

Рисунок 10 – Пример дневника питания, заполненного пациентом

Психологическое консультирование осуществлялось с участием клинического психолога. Всем пациентам до преабилитации проводилась оценка психологического статуса по госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS [140] (Приложение Е). Данная шкала состоит из 14 утверждений и включает два опросника, направленных на оценку симптомов тревоги и депрессии. После заполнения опросника выделялось 3 степени значений: 0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;  $\geq 11$  баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. Далее пациенты были повторно консультированы специалистом во время преабилитации и непосредственно перед операцией с целью улучшения психологического статуса. Консультации были направлены на снижение тревожности, облегчение адаптации к основному заболеванию, его симптомам, плану лечения, а также текущему психологическому и физическому статусу.

По окончании преабилитации перед плановым хирургическим вмешательством проводилось повторное измерение показателей нутритивного статуса (уровень альбумина, балл по шкале NRS-2002, лимфоциты, ИМТ) и функциональных показателей (ТФН в МЕТ, сила захвата руки, скорость ходьбы на 400 м).

## **2.8 Методика выполнения хирургических вмешательств**

Непосредственная предоперационная подготовка в стационаре всех пациентов (независимо от групп исследования) проводилась согласно принятому в отделении протоколу ускоренного восстановления после операции:

- информирование и обучение пациента
- отказ от подготовки кишечника
- отказ от предоперационного голодания длительностью более 6 ч, прием 200-400 мл специализированного питания или воды за 2 часа до операции
- антибиотикопрфилактика и профилактика тромبوэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Выбор хирургического доступа (лапароскопический/лапаротомный) определялся распространенностью опухолевого процесса, конституциональными особенностями пациента, наличием операций на органах брюшной полости в анамнезе.

Объем радикального хирургического вмешательства на желудке определялся локализацией и гистологическим типом опухоли. Всем пациентам проводилась стандартная лимфодиссекция в объеме D2 и парциальная (при опухолях T2N0) либо тотальная оментэктомия. При локализации опухоли в нижней трети тела желудка или антральном отделе и возможности достаточного проксимального отступа от края резекции (не менее 5 см для опухолей G1-G2 и 7 см для опухолей G3-G4) выполняли ДРЖ. При этом после удаления большого сальника осуществлялась лимфодиссекция 4d и 4sb групп лимфоузлов с клипированием

левых желудочно-сальниковых сосудов. Далее удалялись инфрапилорические лимфоузлы с лигированием правых желудочно-сальниковых сосудов, после чего продолжали лимфаденэктомию, удаляя 5 и 12а группы лимфоузлов. Следующим этапом скелетизировались общая и собственная печеночные артерии вплоть до чревного ствола, левая желудочная артерия и проксимальный отдел селезеночной артерии с удалением 7, 8а, 9, 11р групп лимфоузлов, при этом перевязывались и пересекались левые желудочные сосуды. Далее к препарату смещали правую паракардиальную клетчатку и клетчатку малого сальника (1 и 3 группа лимфоузлов). Желудок пересекался на расстоянии не менее 5 см от края опухоли при аденокарциноме G1-G2 и не менее 7 см при аденокарциноме G3-G4 либо перстневидноклеточном раке.

При локализации опухоли в кардиальном отделе желудка или дне желудка (аденокарцинома G1-G2 стадии cT2) выполнялась проксимальная резекция желудка (ПРЖ). При этом удалялись лимфоузлы 1-3, 4sa, 4sb, 7, 8а, 9 и 11 групп.

В остальных случаях (при тотальном поражении, расположении опухоли в верхней или средней трети тела желудка независимо от гистологического типа, низкодифференцированных формах рака желудка при локализации в нижней трети тела желудка) выполнялась ГЭ с удалением 1-7, 8а, 9, 11, 12а групп лимфоузлов. Перед реконструктивным этапом срез пищевода отправлялся на срочное гистологическое исследование.

Реконструктивный этап предполагал формирование эзофагоэнтеро- (после ГЭ) либо гастроэнтероанастомоза (после ДРЖ) на изолированной по Ру петле тонкой кишки. При этом петля тонкой кишки пересекалась на расстоянии 30 см от связки Трейтца. При лапароскопических вмешательствах гастроэнтеро- и энтероэнтероанастомоз формировались интракорпорально с использованием линейного сшивающего аппарата либо ручным однорядным швом экстракорпорально через мини-лапаротомию. Лапароскопический эзофагоэнтероанастомоз формировался с помощью линейного сшивающего аппарата. При этом абдоминальный отдел пищевода пересекали линейным сшивающим аппаратом. Через отверстия в тонкой кишке и середине скрепочного

шва на пищеводе формировалась внутренняя губа анастомоза с использованием линейного сшивающего аппарата. Технологическое окно ушивалось с использованием ручного интракорпорального шва. При открытых операциях эзофагоэнтероанастомоз формировался с помощью циркулярного сшивающего аппарата, энтероэнтероанастомоз и гастроэнтероанастомоз – ручным однорядным швом.

После проксимальной резекции желудка выполнялась реконструкция по типу «двойной тракт» («double tract»). При этом на Ру петле последовательно накладывались эзофагоэнтероанастомоз, дистальнее на 10-15 см от него – гастроэнтероанастомоз, и на расстоянии 20 см от гастроэнтероанастомоза – энтероэнтероанастомоз между приводящим и отводящим отделом тонкой кишки.

Интраоперационная установка назоинтестинального зонда для питания после операции рутинно не использовалась. В послеоперационном периоде (независимо от групп исследования) на первые сутки после операции проводилась активизация пациента, разрешалось пить воду и давалось дополнительное пероральное сипинговое питание до 500 мл в сутки (суппортан). Начиная с 3-4 суток после операции после оценки динамики уровня воспалительных маркеров крови выполнялось постепенное расширение объема энтерального питания.

## **2.9 Статистический анализ результатов исследования**

Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки на нормальность распределения количественных данных. Количественные данные были представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо как медиана [межквартильный размах – разность между 25-й и 75-й перцентилями] (для непараметрических данных). Качественные переменные выражались в числах и процентах (n, %). Для сравнения количественных параметрических данных между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента, для поиска различий между количественными

непараметрическими данными применялся критерий Манна-Уитни (для независимых групп) или критерий Вилкоксона (для связанных групп).

Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона либо Фишера (при размере выборки  $n < 20$  либо при ожидаемых частотах в ячейках  $< 5$ ). При поиске различий в качественных данных между связанными группами использовался критерий Мак-Немара.

Для оценки влияния кахексии на ближайшие результаты хирургического лечения использовался многофакторный анализ (метод логистической регрессии) путем оценки ОШ. Итоговая модель логистической регрессии была построена путем пошагового включения переменных.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для оценки выживаемости использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом Кокса (путем оценки ОР). В многофакторный анализ были включены предикторы, достоверные по результатам однофакторного анализа. Выживаемость была графически представлена с помощью кривых Каплана-Майера.

Перед началом исследования был задан уровень значимости  $\alpha$  (альфа) равный 0,05. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Формирование базы данных проводилось с использованием программы Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS версии 23.0 (Нью-Йорк, США) и StatTech v. 4.8.5 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

### ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ КАХЕКСИИ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

#### 3.1 Распространенность кахексии и предикторы ее развития у пациентов с резектабельным раком желудка

Оценка распространенности кахексии и саркопении была проведена у 147 пациентов до начала хирургического лечения по поводу резектабельного рака желудка.

Непреднамеренная потеря более 5% массы тела за последние 6 месяцев была выявлена у 72 пациентов. У 4 пациентов при наличии саркопении либо ИМТ <20 кг/м<sup>2</sup> наблюдалась непреднамеренная потеря веса более 2%. Таким образом, кахексия была диагностирована у 76 пациентов (51,7%) (Рисунок 11).

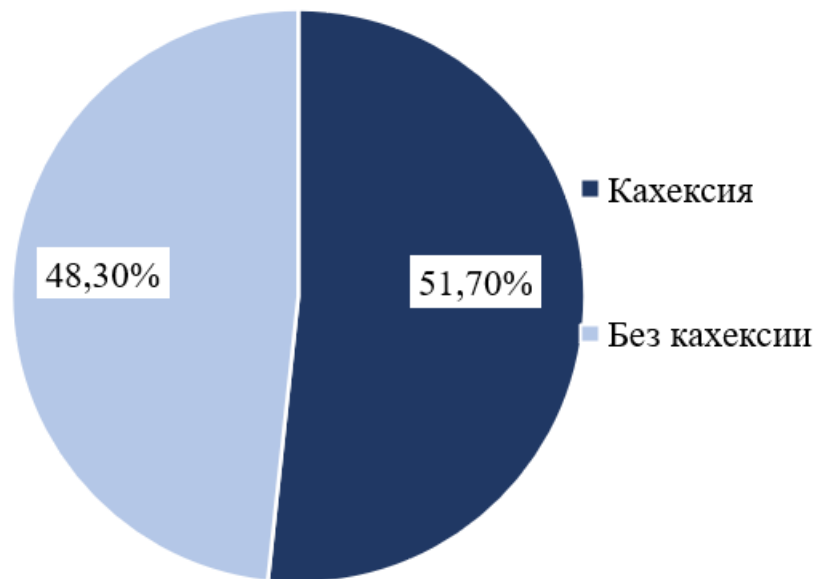


Рисунок 11 – Распространенность кяхексии

С целью анализа распространенности саркопении проведены оценка состава тела и измерение функциональных показателей (Таблица 5).

Таблица 5 – Анализ состава тела и функциональных показателей у пациентов с резектабельным раком желудка

Показатель	Результат
Площадь скелетной мускулатуры на уровне L3 у мужчин, см <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)	161 ± 34,9
Площадь скелетной мускулатуры на уровне L3 у женщин, см <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)	115 ± 28,4
СМИ у мужчин, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)	53,1 ± 10,8
СМИ у женщин, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)	44,8 ± 9,67
Сила захвата руки у мужчин, кг (медиана (ИКР))	39,3 (32,6-6,4)
Сила захвата руки у женщин, кг (медиана (ИКР))	26,5 (20,5-29)
Время ходьбы на 400 м, мин (медиана (ИКР))	5,43 (5,05-6,01)
Вероятная саркопения, абс (%)	9 (6,1)
Подтвержденная саркопения, абс (%)	2 (1,36)
Тяжелая саркопения, абс (%)	1 (0,6)
Снижение СМИ ниже пороговых значений, абс (%)	44 (29,9)

У 29,9% выявлено снижение СМИ. Однако показатели динамометрии оказались выше референсных значений у 93,8% пациентов (медиана – 30 кг, ИКР (26-40)), что позволило подтвердить наличие саркопении лишь у 2 (1,36%).

С помощью метода логистической регрессии проведена оценка влияния различных факторов на развитие кахексии у пациентов со злокачественными опухолями желудка. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Предикторы кахексии, результаты однофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	p-value	
Мужской пол	0,83	0,42-1,63	0,594	
Возраст	1,02	0,99-1,06	0,118	
Пожилой возраст (60-74 года)	0,89	0,46-1,75	0,750	
Старческий возраст (≥ 75 лет)	1,86	0,82-4,22	0,133	
Индекс Чарлсон	0-2	0,31	0,08-1,21	0,092
	3-4	1,04	0,51-2,11	0,906
	≥ 5	0,84	0,43-1,64	0,615

## Продолжение Таблицы 6

<b>НАПХТ</b>		<b>2,11</b>	<b>1,07-4,16</b>	<b>0,029</b>
Стеноз выходного отдела желудка		0,98	0,87-1,05	0,988
<b>Стадия заболевания (III-IVA против I-II)</b>		<b>2,57</b>	<b>1,22-5,22</b>	<b>0,009</b>
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	1,29	0,62-2,65	0,495
	Перстневидноклеточный рак	0,55	0,2-1,52	0,25
Тип по Vormann	3-4 против 1-2	0,92	0,48-1,77	0,815
<b>Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)</b>		<b>2,01</b>	<b>1,03-3,92</b>	<b>0,04</b>

При последующем многофакторном анализе было выявлено, что независимыми предикторами развития кахексии являются проведение НАПХТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,05-4,40, p=0,036) и III-IVA стадия заболевания (ОШ=2,26, 95% ДИ 1,08-4,71, p=0,029) (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты многофакторного анализа по выявлению предикторов развития кахексии

<b>Факторы</b>	<b>Многофакторный анализ</b>		
	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p-value</b>
<b>НАПХТ</b>	<b>2,15</b>	<b>1,05-4,40</b>	<b>0,036</b>
<b>Стадия заболевания (III-IVA против I-II)</b>	<b>2,26</b>	<b>1,08-4,71</b>	<b>0,029</b>
Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)	1,772	0,83-3,78	0,139

### 3.2 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия кахексии

В дальнейшем исследование было направлено на анализ ближайших результатов хирургического лечения по поводу рака желудка в зависимости от наличия кахексии. Были проанализированы результаты лечения 122 пациентов с резектабельным раком желудка (51 – с кахексией, 71 – без кахексии), не

участвовавших в программе преабилитации. В таблице 8 представлены основные характеристики пациентов в зависимости от группы исследования.

Таблица 8 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия кахексии

Характеристика		Кахексия (n=51)	Контроль (n=71)	p-value
Мужской пол, абс. (%)		35 (68,6)	45 (64,8)	0,547
Возраст, лет (медиана (ИКР))		69 (61-75)	66 (59,5-72)	0,159
Индекс Чарлсон, балл (медиана (ИКР))		5 (4-6)	5 (4-6)	0,291
Осложнения опухолевого процесса, абс. (%)	Стеноз выходного отдела желудка	<b>5 (9,8)</b>	<b>0</b>	<b>0,01</b>
	ЖКК	3 (5,8)	0	0,07
	Анемия	11 (21,5)	12 (16,9)	0,515
Статус ECOG, балл, абс. (%)	<b>0-1</b>	<b>36 (70,5)</b>	<b>64 (90,1)</b>	<b>0,006</b>
	<b>2</b>	<b>15 (29,4)</b>	<b>7 (9,8)</b>	
Распределение по стадиям, абс. (%)	<b>I-II</b>	<b>26 (50,9)</b>	<b>49 (69,1)</b>	<b>0,044</b>
	<b>III-IVA</b>	<b>25 (49,1)</b>	<b>22 (30,9)</b>	
Гистологический тип, абс. (%)	Аденокарцинома G1-G2	29 (56,8)	40 (56,3)	0,955
	Аденокарцинома G3-G4	18 (35,3)	20 (28,1)	0,594
	Перстневидно- клеточный рак	4 (7,8)	11 (15,5)	0,268
Тип по Vormann, абс. (%)	1-2	16 (31,4)	21 (29,6)	0,831
	3-4	35 (68,6)	50 (70,4)	
Объем хирургического вмешательства, абс. (%)	ПРЖ	2 (3,9)	5 (7)	0,697
	Гастрэктомия	22 (43,1)	24 (33,8)	0,521
	ДРЖ	24 (47)	40 (56,3)	0,243
	Комбинированные операции	3 (5,8)	2 (2,8)	0,648
Край резекции, абс. (%)	R0	48 (94,1)	67 (94,3)	0,99
	R1	3 (5,8)	4 (5,6)	
Количество удаленных лимфоузлов (медиана (ИКР))		22 (17-26,5)	20 (20-25)	0,469
<b>Лимфоваскулярная инвазия, абс. (%)</b>		<b>41 (80,3)</b>	<b>3 (4,2)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Периневральная инвазия, абс. (%)</b>		<b>38 (74,5)</b>	<b>5 (7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Лечебный патоморфоз, абс. (%), n=73	TRG-1	7 (19,4)	6 (16,2)	0,352
	TRG-2	6 (16,6)	6 (16,2)	0,545
	TRG-3	10 (27,7)	17 (45,9)	0,570
	TRG-4	12 (33,3)	8 (21,6)	0,072

## Продолжение Таблицы 8

	TRG-5	1 (2,7)	0	0,493
<b>Периоперационная ХТ, абс. (%)</b>	FLOT	25 (49)	26 (36)	0,171
	<b>FOLFOX</b>	<b>12 (23,6)</b>	<b>6 (8,4)</b>	<b>0,021</b>
АПХТ (XELOX), абс. (%)		1 (1,9)	8 (11,2)	0,082

Обращает на себя внимание, что при III-IVA стадии заболевания кахексия была выявлена у 25 из 47 пациентов, в то время как при I-II стадии ее выявили у 26 из 75 больных (53,2% против 34,6%,  $p=0,044$ ). Пациенты с кахексией находились в худшем состоянии на момент диагностики (статус ECOG-2 29,4% против 9,8%,  $p=0,006$ ), а также чаще подвергались периоперационной ХТ в режиме FOLFOX (23,6% против 8,4%,  $p=0,021$ ). Также в группе кахексии на предоперационном этапе чаще выявлялся стеноз выходного отдела желудка (9,8% против 0%,  $p=0,01$ ), и диагностировалась периневральная (74,5% против 7%,  $p < 0,001$ ) и лимфоваскулярная (80,3% против 4,2%,  $p < 0,001$ ) инвазия при гистологическом исследовании операционного материала. По остальным клиническим характеристикам среди изучаемых групп не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Показатели нутритивного статуса и состава тела отличались в исследуемых группах, что показано в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели нутритивного статуса и состав тела в зависимости от наличия кахексии

Характеристика	Кахексия (n=51)	Контроль (n=71)	p-value	
<b>Снижение массы тела, % (медиана (мин-макс))</b>	<b>12 (2,3-36)</b>	<b>0 (0-4,9)</b>	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Шкала NRS-2002, балл <math>\geq 3</math>, абс (%)</b>	<b>41 (80,4)</b>	<b>5 (7)</b>	<b>&lt;0,001</b>	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup> (медиана (ИКР))</b>	<b>26 (22,8-28,6)</b>	<b>27,4 (24,1-30,4)</b>	<b>0,039</b>	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup>, абс (%)</b>	<b>&lt;18,5</b>	<b>4 (7,8)</b>	<b>0</b>	<b>0,028</b>
	18,5-25	22 (43,1)	21 (29,6)	0,245
	25-30	20 (39,2)	27 (38)	0,980
	<b>&gt;30</b>	<b>5 (9,8)</b>	<b>23 (32,4)</b>	<b>0,037</b>

Продолжение Таблицы 9

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (медиана (мин-макс))	2,2 (1,68-3,15)	2,1 (1,62-2,97)	0,295
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$ , абс (%)	13 (25,5)	17 (23,9)	0,845
Общий белок, г/л (медиана (ИКР))	66,7 (62,1-69,9)	67,7 (63,3-73,9)	0,307
<b>Альбумин, г/л (медиана (ИКР))</b>	<b>39,2 (36,3-41,2)</b>	<b>41 (39,3-43,1)</b>	<b>0,004</b>
Анемия, абс. (%)	11 (21,5)	12 (16,9)	0,515
Гемоглобин, г/л (медиана (ИКР))	126 (111-135)	127 (117-138)	0,315
<b>Площадь скелетной мускулатуры на уровне L3, см<sup>2</sup> (среднее <math>\pm</math> стандартное отклонение)</b>	<b>133 <math>\pm</math> 39</b>	<b>157 <math>\pm</math> 35,1</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>СМИ, см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> (среднее <math>\pm</math> стандартное отклонение)</b>	<b>45,8 <math>\pm</math> 11,3</b>	<b>53 <math>\pm</math> 9,76</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Снижение СМИ, абс (%)</b>	<b>21 (41,1)</b>	<b>15 (21,1)</b>	<b>0,017</b>
Подтвержденная саркопения, абс (%)	1 (1,9)	1 (1,4)	0,909
Тяжелая саркопения, абс (%)	0	1 (1,4)	0,325

При оценке функциональных параметров, было выявлено, что показатели кистевой динамометрии были ниже у пациентов группы кахексии ( $30,95 \pm 10,95$  (95% ДИ 26,78-35,11) против  $36,72 \pm 11,41$  (95% ДИ 32,74-40,70) кг у пациентов без кахексии,  $p=0,046$ ) (Рисунок 12).

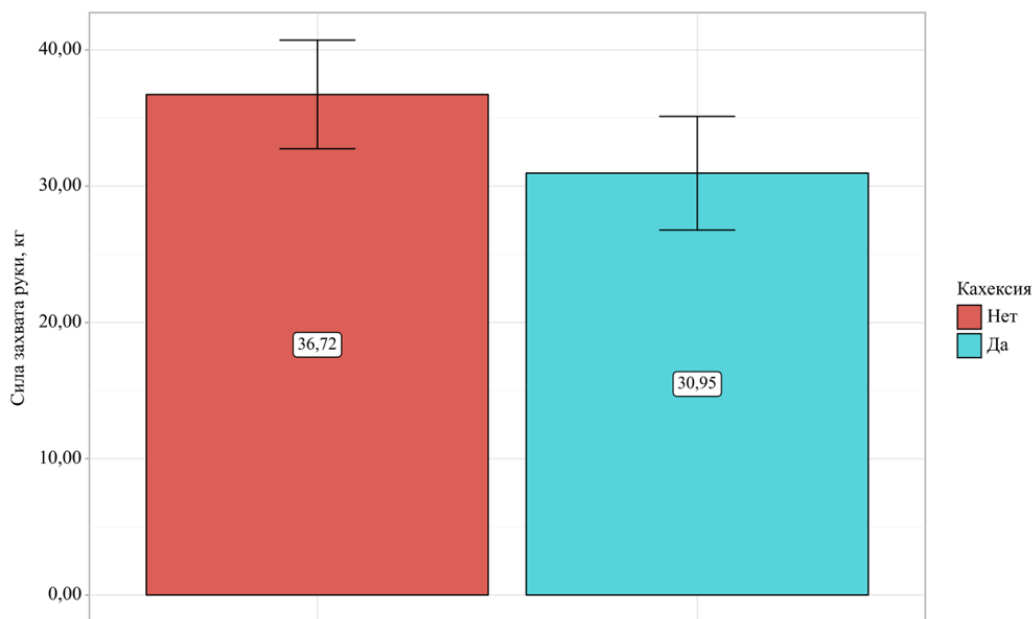


Рисунок 12 – Показатели силы захвата руки в зависимости от наличия кахексии

Скорость ходьбы на 400 м не различалась между группами: 5,4 (95% ДИ 5,07-6,0) минут в группе кахексии против 5,44 (95% ДИ 4,44-5,91) минут в группе без кахексии,  $p=0,615$ .

Дальнейший анализ был направлен на сравнение ближайших результатов хирургического лечения пациентов в зависимости от наличия кахексии.

### **3.3 Ближайшие результаты хирургического лечения резектабельного рака желудка в зависимости от наличия кахексии**

При наличии кахексии количество летальных исходов в течение 30 дней после операции составило 7,8% против 0% при ее отсутствии ( $p=0,027$ ) (Рисунок 13), в течение 90 дней – 9,8% против 1,4% ( $p=0,081$ ).

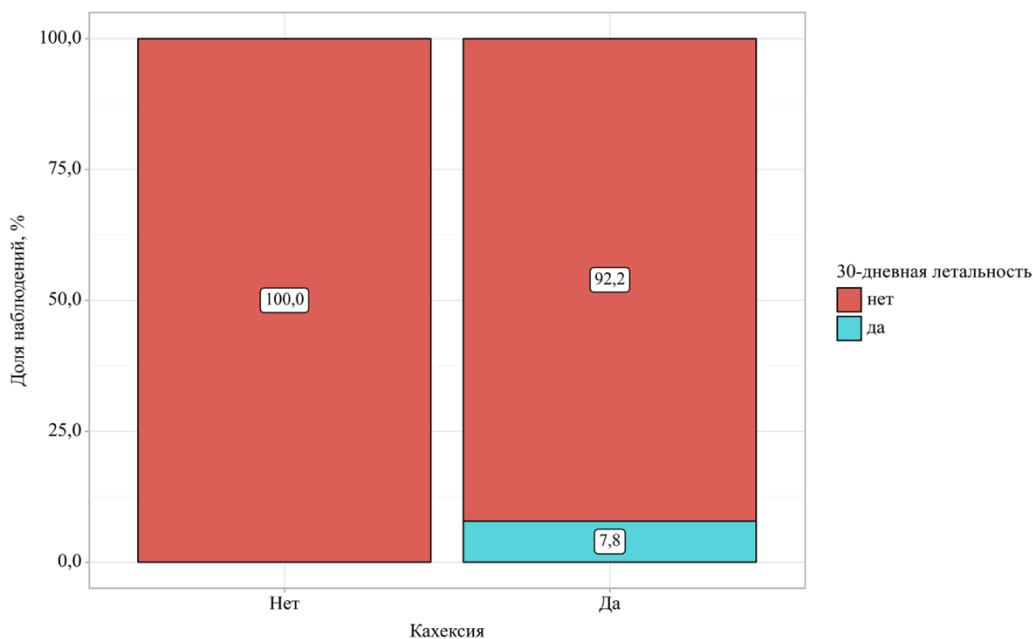


Рисунок 13 – Летальность в течение 30 дней после хирургического вмешательства в зависимости от наличия кахексии

Летальные исходы отмечены в течение 30 суток после вмешательства у 4 пациентов: у 3 вследствие несостоятельности эзофагоеюноанастомоза, у 1 пациента на фоне ковид-ассоциированной пневмонии. Еще у 2 пациентов летальный исход наступил в последующие 2 месяца вследствие развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) в период проведения адъювантной полихимиотерапии (АПХТ).

Был проведен анализ влияния различных факторов на показатель 30-дневной послеоперационной летальности. При использовании однофакторной логистической регрессии выявлено, что на развитие летального исхода после операции оказывают влияние кахексия (OR=2,21, 95% ДИ 1,02-4,33, p=0,027), длительность операции (OR=1,01, 95% ДИ 1,00-1,02, p=0,028), статус ECOG-2 в сравнении с ECOG 0-1 (OR=14,23, 95% ДИ 1,48-136,78, p=0,021), ИМТ <18 кг/м<sup>2</sup> (OR=10,42, 95% ДИ 1,09-100,41, p=0,043), наличие послеоперационных осложнений (OR=2,32, 95% ДИ 1,01-3,99, p=0,024), наличие тяжелых послеоперационных осложнений (OR=3,81, 95% ДИ 1,98-21,24, p<0,0001) (Таблица 10).

Таблица 10 – Предикторы 30-дневной летальности, результаты однофакторного анализа

Фактор		ОР	95% ДИ	p-value
Мужской пол		0,98	0,87-1,1	0,141
Возраст		0,99	0,9-1,08	0,817
Пожилой возраст (60-74 года)		0,99	0,9-1,08	0,999
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)		0,99	0,9-1,08	0,999
ИМТ		0,84	0,66-1,07	0,161
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18	<b>10,42</b>	<b>1,08-100,42</b>	<b>0,043</b>
	18-24,9	1,84	0,26-13,03	0,544
	25-29,9	0,52	0,05-4,97	0,567
	>30	0,99	0,9-1,08	0,999
Индекс Чарлсон		1,26	0,65-2,42	0,492
Индекс Чарлсон	0-2	0,99	0,9-1,08	0,99
	3-4	0,67	0,07-6,45	0,729
	$\geq 5$	2,44	0,25-23,43	0,441
<b>Статус ECOG 2 против 0-1</b>		<b>14,23</b>	<b>1,48-136,78</b>	<b>0,021</b>
Балл NRS		1,05	0,4-2,76	0,927
Балл NRS $\geq 3$		1,14	0,16-8,11	0,894
Наличие анемии		1,25	0,19-8,29	0,756
Уровень альбумина		1,08	0,85-1,37	0,547
Альбумин <35 г/л		0,99	0,9-1,08	0,999
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$		1,02	0,11-9,78	0,998
<b>Длительность операции</b>		<b>1,01</b>	<b>1,00-1,02</b>	<b>0,028</b>
Интраоперационная кровопотеря		1,00	0,98-1,01	0,659
Лапароскопический доступ		0,54	0,06-5,17	0,591
СМИ		1,03	0,94-1,12	0,541
НАПХТ		0,61	0,09-4,33	0,620
<b>Кахексия</b>		<b>2,21</b>	<b>1,02-4,33</b>	<b>0,027</b>
Вероятная саркопения		2,94	0,26-32,96	0,381
Подтвержденная саркопения		0,81	0,08-7,82	0,858
Тяжелая саркопения		0,99	0,9-1,08	0,999
Стадия заболевания (III-IVA против I-II)		2,12	0,3-15,08	0,451
Комбинированные операции		0,99	0,9-1,08	0,99
Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)		4,97	0,52-47,76	0,165
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G1-G2	1,5	0,28-7,85	0,626
	Аденокарцинома G3-G4	1,9	0,27-13,51	
	Перстневидно-клеточный рак	0,99	0,9-1,08	0,999

## Продолжение Таблицы 10

Количество удаленных лимфоузлов	1,32	0,99-1,26	0,565
Поражение регионарных лимфоузлов (y)pN+ против (y)pN0)	1,43	0,20-10,13	0,723
<b>Все послеоперационные осложнения</b>	<b>2,32</b>	<b>1,01-3,99</b>	<b>0,024</b>
<b>Тяжелые послеоперационные осложнения</b>	<b>3,81</b>	<b>1,98-21,24</b>	<b>&lt;0,0001</b>

При многофакторном анализе методом регрессии Кокса статус ECOG-2 в сравнении с ECOG 0-1 (ОР=14,08, 95% ДИ 1,46-135,41, p=0,022) и тяжелые послеоперационные осложнения (ОР=14,1, 95% ДИ 1,42-140,21, p=0,014) оказались единственными предиктором 30-дневной послеоперационной летальности.

Объем интраоперационной кровопотери и длительность операции не зависели от наличия у пациентов кахексии (Таблица 11).

Таблица 11 – Объем кровопотери и длительность операции в зависимости от наличия кахексии

Результат (медиана (ИКР))	Кахексия (n=51)	Контроль (n=71)	p-value
Интраоперационная кровопотеря, мл	100 (100-100)	100 (100-150)	0,643
Длительность операции, мин	250 (210-293)	230 (193-280)	0,759

В таблице 12 представлено количество послеоперационных осложнений в течение 30 дней после вмешательства.

Таблица 12 – Ближайшие послеоперационные результаты в зависимости от наличия кахексии

Результаты, абс. (%)	Все пациенты (n=122)	Кахексия (n=51)	Контроль (n=71)	p-value
<b>Все осложнения</b>	<b>29 (23,7)</b>	<b>20 (39,2)</b>	<b>9 (12,6)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Легкие осложнения (Клавьен-Диндо I-II)	11 (9)	7 (13,7)	4 (5,6)	0,123
<b>Тяжелые осложнения (Клавьен-Диндо IIIa-V)</b>	<b>18 (14,7)</b>	<b>13 (25,4)</b>	<b>5 (7)</b>	<b>&lt;0,01</b>

Далее проведен детальный анализ структуры ближайших послеоперационных осложнений у пациентов в зависимости от наличия кахексии, который представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Анализ ближайших осложнений хирургического лечения

<b>Осложнения, абс. (%)</b>	<b>Все пациенты (n=122)</b>	<b>Кахексия (n=51)</b>	<b>Контроль (n=71)</b>	<b>p-value</b>
Послеоперационная пневмония	5 (4)	4 (7,8)	1 (1,4)	0,159
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (0,8)	1 (1,9)	0	0,418
Гидроторакс	2 (1,6)	2 (3,9)	0	0,172
Острая задержка мочи	1 (0,8)	0	1 (1,4)	0,99
ТЭЛА	1 (0,8)	0	1 (1,4)	0,99
Эвентрация	3 (2,4)	1 (1,9)	2 (2,8)	0,99
ЖКК	2 (1,6)	0	2	0,509
Абсцесс брюшной полости	4 (3,2)	2 (3,9)	2 (2,8)	0,99
<b>Несостоятельность анастомоза</b>	<b>5 (4)</b>	<b>5 (9,8)</b>	<b>0</b>	<b>0,01</b>
Несостоятельность культи желудка	1 (0,8)	1 (1,9)	0	0,418
Несостоятельность культи ДПК	2 (1,6)	2 (3,9)	0	0,172
Нагноение послеоперационной раны	2 (1,6)	2 (3,9)	0	0,172
<b>ИОХВ</b>	<b>14 (11,4)</b>	<b>12 (23,5)</b>	<b>2 (2,8)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Наиболее значимые различия между группами представлены на рисунках 14–15.

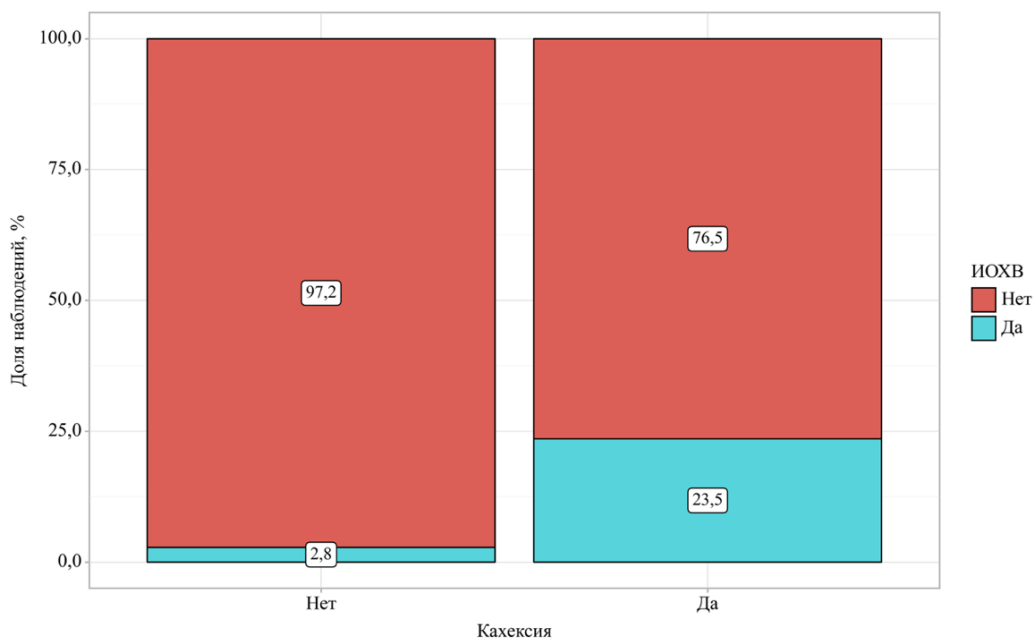


Рисунок 14 – Частота развития ИОХВ в зависимости от наличия кахексии

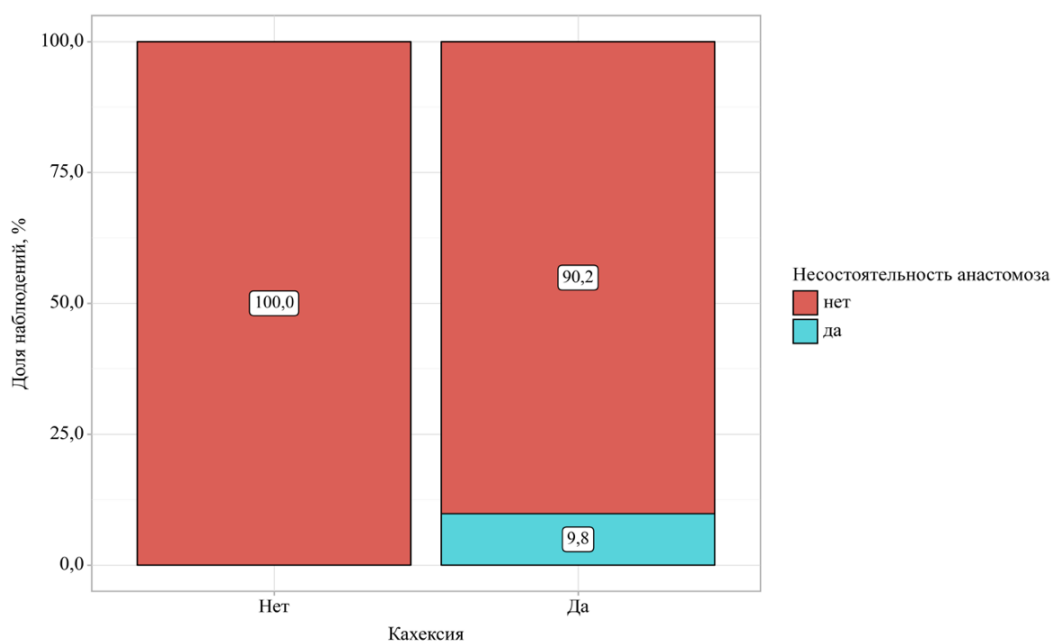


Рисунок 15 – Частота несостоятельности анастомоза в зависимости от наличия кахексии

С помощью метода логистической регрессии проведена оценка влияния различных факторов на развитие послеоперационных осложнений, в т.ч. ША-V степени, ИОХВ и несостоятельности анастомоза у пациентов со злокачественными

опухольями желудка. Результаты однофакторного анализа представлены в приложении F.

При последующем многофакторном анализе было выявлено, что независимыми предикторами всех послеоперационных осложнений являются кахексия (ОШ=3,52, 95% ДИ 1,48-8,4,  $p=0,004$ ) и индекс коморбидности Чарлсон (ОШ=1,55, 95% ДИ 1,13-2,14,  $p=0,006$ ). Кроме того, кахексия оказалась единственным независимым негативным прогностическим фактором в отношении ИОХВ (ОШ=5,47, 95% ДИ 1,22-24,4,  $p=0,026$ ) и несостоятельности анастомоза (ОШ=12,26, 95% ДИ 1,45-103,3,  $p=0,021$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Предикторы возникновения послеоперационных осложнений, результаты многофакторного анализа

Факторы	Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p-value
<b>Все осложнения</b>			
Мужской пол	2,81	0,99-7,99	0,052
Возраст	1,02	0,93-1,12	0,544
<b>Индекс Чарлсон</b>	<b>1,55</b>	<b>1,13-2,14</b>	<b>0,006</b>
Статус ECOG (2 против 0-1)	8,09	0,82-79,04	0,072
<b>Кахексия</b>	<b>3,52</b>	<b>1,48-8,4</b>	<b>0,004</b>
<b>Тяжелые осложнения</b>			
Мужской пол	0,98	0,21-3,53	0,993
Индекс Чарлсон	1,28	0,41-4,04	0,664
Кахексия	4,5	0,64-31,31	0,129
<b>ИОХВ</b>			
Статус ECOG	2,76	0,88-8,60	0,081
Возраст	1,05	0,93-1,17	0,419
<b>Кахексия</b>	<b>5,47</b>	<b>1,22-24,4</b>	<b>0,026</b>
Низкий СМИ	1,25	0,19-8,06	0,814
Индекс Чарлсон	4,84	0,64-36,35	0,125
<b>Несостоятельность анастомоза</b>			
<b>Кахексия</b>	<b>12,26</b>	<b>1,45-103,3</b>	<b>0,021</b>
Индекс Чарлсон	1,64	0,98-2,74	0,057

Далее нами был проведен ROC-анализ для оценки взаимосвязи между частотой развития осложнений, ИОХВ и степени потери массы тела перед операцией, а также с целью поиска пороговых значений степени потери массы тела для прогнозирования развития данных осложнений.

При оценке зависимости вероятности развития послеоперационных осложнений от степени потери массы тела перед операцией была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 16).

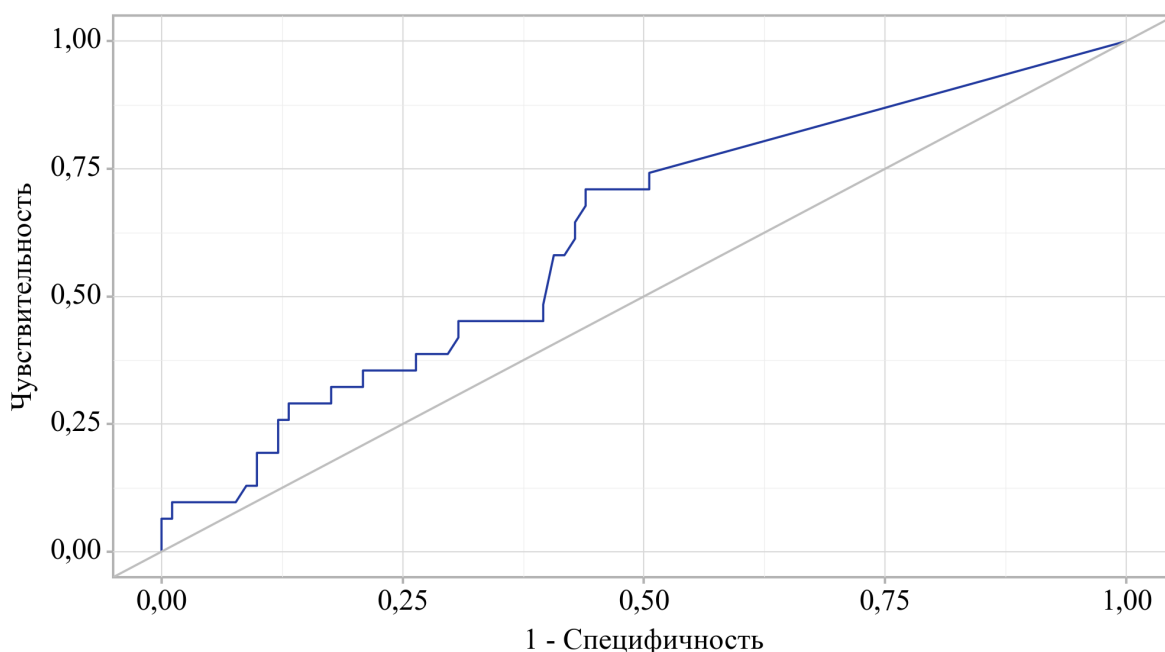


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений от степени потери массы тела

Площадь под ROC-кривой составила 0,620 (95% ДИ: 0,502 – 0,739). Полученная модель является статистически значимой ( $p=0,037$ ).

Пороговое значение степени потери массы тела, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,35% (Таблица 15). Развитие послеоперационных осложнений прогнозировалось при потере массы тела выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 71,0% и 56,0%, соответственно.

Таблица 15 – Пороговые значения степени потери массы тела при расчете вероятности развития послеоперационных осложнений

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
2,90	58,1	59,3	32,7	80,6
2,80	58,1	58,2	32,1	80,3

## Продолжение Таблицы 15

2,70	61,3	57,1	32,8	81,2
2,60	64,5	57,1	33,9	82,5
2,50	67,7	56,0	34,4	83,6
2,35	71,0	56,0	35,5	85,0
2,30	71,0	52,7	33,8	84,2
1,30	71,0	50,5	32,8	83,6

При оценке зависимости вероятности развития ИОХВ от степени потери массы тела перед операцией была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 17).

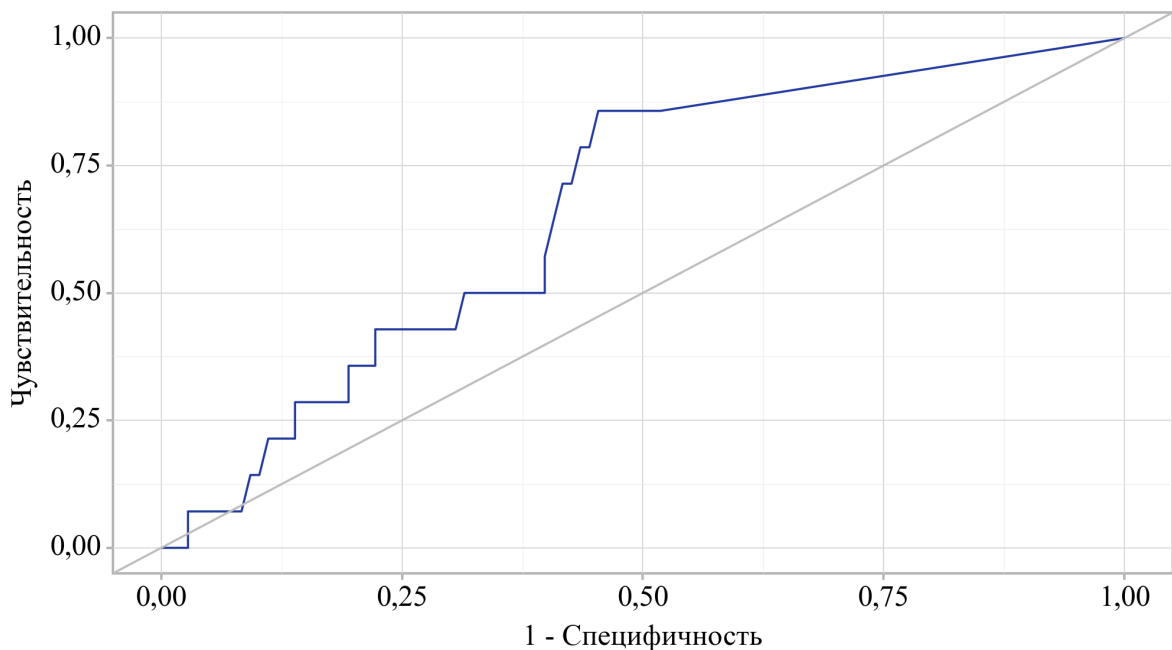


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ИОХВ от степени потери массы тела

Площадь под ROC-кривой составила 0,664 (95% ДИ: 0,501 – 0,827). Полученная модель является статистически значимой ( $p=0,037$ ).

Пороговое значение степени потери массы тела, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,5% (Таблица 16). Развитие ИОХВ прогнозировалось при потере массы тела выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 85,7% и 54,6%, соответственно.

Таблица 16 – Пороговые значения потери массы тела при расчете вероятности развития ИОХВ

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
5,60	50,0	68,5	17,1	91,4
3,40	50,0	60,2	14,0	90,3
3,30	57,1	60,2	15,7	91,5
2,90	71,4	58,3	18,2	94,0
2,80	71,4	57,4	17,9	93,9
2,70	78,6	56,5	19,0	95,3
2,60	78,6	55,6	18,6	95,2
2,50	85,7	54,6	19,7	96,7
2,35	85,7	53,7	19,4	96,7
2,30	85,7	50,9	18,5	96,5

Медиана послеоперационного койко-дня в группе кахексии составила 10 дней (95% ДИ: 8-14 дней), в контрольной группе – 9 дней (95% ДИ: 8-11 дней),  $p=0,02$ .

При проведении многофакторного анализа методом регрессии Кокса для выявления предикторов длительности послеоперационного койко-дня выявлено, что осложненный послеоперационный период и хирургическое лечение в объеме гастрэктомии удлиняют время госпитализации (Таблица 17).

Таблица 17 – Предикторы длительности послеоперационного койко-дня (результаты однофакторного и многофакторного анализа)

Факторы	Однофакторный			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Кахексия	0,479	0,12-0,83	0,009	0,9	0,61-1,34	0,617
Возраст	0,230	0,05-0,4	0,011	1,01	0,97-1,04	0,743
Индекс Чарлсон	0,354	0,18-0,52	0,011	0,82	0,66-1,01	0,065
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$	0,86	0,74-0,99	0,041	0,95	0,81-1,11	0,522
<b>Наличие осложнений</b>	<b>0,2</b>	<b>0,12-0,32</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,17</b>	<b>0,1-0,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Гастрэктомия</b>	<b>0,52</b>	<b>0,2-0,82</b>	<b>0,006</b>	<b>0,55</b>	<b>0,37-0,82</b>	<b>0,003</b>

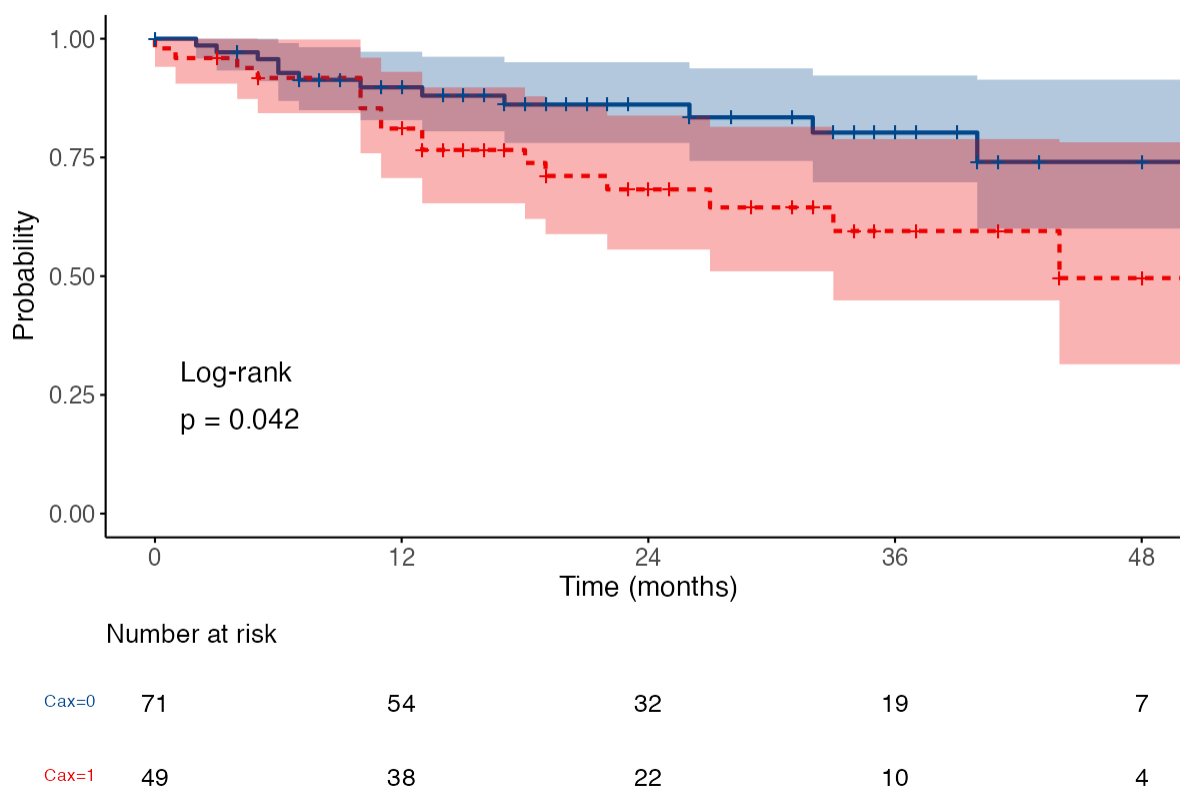
### 3.4 Показатели выживаемости пациентов с резектабельным раком желудка в зависимости от наличия кахексии

На основании полученных данных проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с резектабельным раком желудка в зависимости от наличия раковой кахексии. Из анализа были исключены 4 случая летальных исходов, зафиксированных в течение 30 дней после операции вследствие развития ранних послеоперационных осложнений. В итоговый анализ было включено 118 пациентов (47 – с кахексией, 71 – контрольная группа). Медиана наблюдения в общей когорте пациентов составила 24,5 месяца (95% ДИ 12-35 месяцев), в группе кахексии – 25 месяцев (95% ДИ 15-35 месяцев), в контрольной группе – 23 месяца (95% ДИ 12-36 месяцев),  $p=0,593$  (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели ОВ в зависимости от наличия кахексии

Группа	1 год (95% ДИ)	2 года (95% ДИ)	3 года (95% ДИ)	Медиана
<b>Кахексия (n=47)</b>	81,08 (70,67-93,02)	68,26 (55,60-83,81)	59,51 (44,90-78,87)	Не достигнута
<b>Контроль (n=71)</b>	89,9 (82,9-97,25)	86,14 (78,06-95,05)	80,23 (69,78-92,25)	Не достигнута

3-летняя ОВ составила 59,51% (95% ДИ 44,90-78,87) в группе кахексии против 80,23% (95% ДИ 69,78-92,25) в контрольной группе,  $p=0,042$  (Рисунок 18).



Примечание: красная линия – пациенты с кахексией; синяя линия – пациенты без кахексии

Рисунок 18 – Сравнение показателей ОВ в зависимости от наличия кахексии

В связи с тем, что в группе кахексии изначально преобладали более распространенные стадии заболевания, далее был проведен подгрупповой анализ ОВ у пациентов с I-II и III стадиями заболевания в зависимости от наличия кахексии (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели ОВ у пациентов с I-II и III стадиями заболевания в зависимости от наличия кахексии

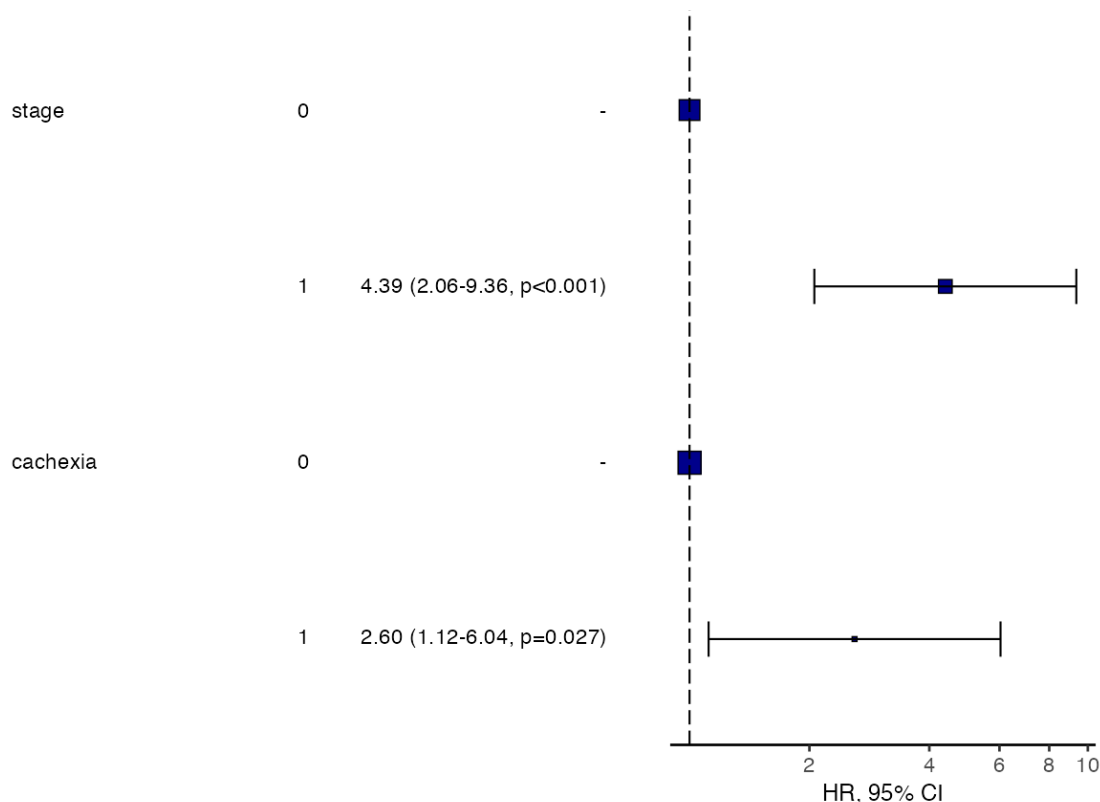
Группа	1 год (95% ДИ)	2 года (95% ДИ)	3 года (95% ДИ)	Медиана (мес)	Р
<b>I-II стадия (n=70)</b>					
<b>Кахексия (n=23)</b>	88,9 (77,7-100)	84,8 (72,1-99,7)	84,8 (72,1-99,7)	Не достигнута	0,503
<b>Без кахексии (n=47)</b>	94,4 (88,5-100)	92 (84,8-99,9)	87,9 (77,7-9,4)	Не достигнута	
<b>III стадия (n=39)</b>					

## Продолжение Таблицы 19

<b>Кахексия (n=21)</b>	70,7 (53,5- 93,6)	49,3 (31,3- 77,6)	28,2 (10,7- 74,1)	Не достигнута	0,434
<b>Без кахексии (n=18)</b>	74,5 (55,7- 99,6)	67 (46,9-95,8)	53,6 (30,5- 94,4)	22	

При проведении однофакторного анализа следующие факторы оказали влияние на показатели ОВ пациентов с резектабельным раком желудка: ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> (ОР=2,12; 95% ДИ 1,01-4,44; p=0,042), статус ECOG 2 (ОР=2,55; 95% ДИ 1,12-5,83; p=0,026), кахексия (ОР=3,32; 95% ДИ 1,52-7,26; p=0,003), III стадия заболевания (ОР=3,39; 95% ДИ 1,56-7,37; p=0,002), гипоальбуминемия (ОР=2,92; 95% ДИ 1,23-6,92; p=0,015), комбинированные операции (ОР=6,26; 95% ДИ 1,84-21,31; p=0,023), объем операции в виде гастрэктомии (ОР=4,01; 95% ДИ 1,21-13,34; p=0,033), поражение регионарных лимфоузлов (ОР=3,20; 95% ДИ 1,47-7,1; p=0,022), наличие периневральной инвазии (ОР=4,05; 95% ДИ 1,22-13,48; p=0,022), наличие лимфоваскулярной инвазии (ОР=2,12; 95% ДИ 1,01-4,44; p=0,046) (Приложение G).

Данные предикторы были включены в регрессионную модель Кокса с целью проведения многофакторного анализа. По результатам статистического анализа наличие кахексии (ОР=2,60; 95% ДИ 1,12-6,04; p=0,027) и III стадия заболевания (ОР=4,39; 95% ДИ 2,06-9,36; p <0,001) оказали независимое негативное влияние на ОВ у пациентов с резектабельным раком желудка (Рисунок 19).



Примечание: cachexia – кахексия, stage – III стадия заболевания

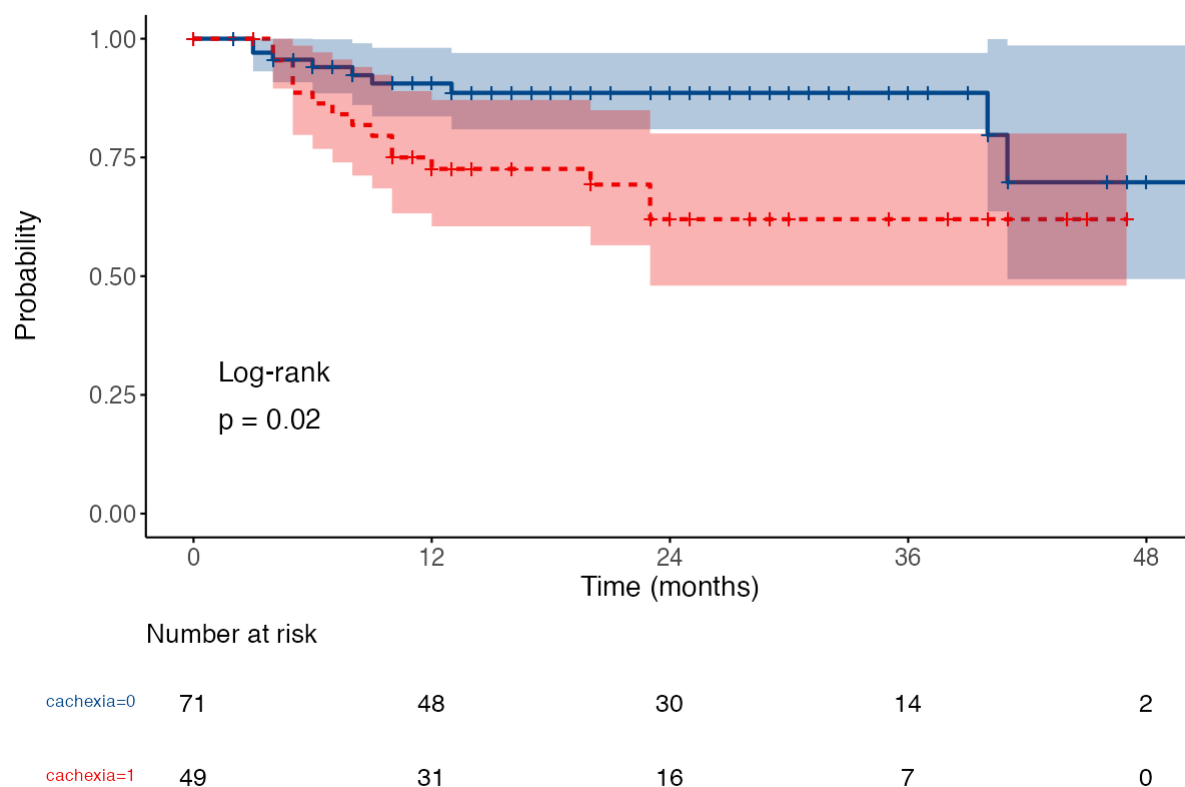
Рисунок 19 – ОВ у пациентов с резектабельным раком желудка, результаты многофакторного анализа

Показатели ВБП представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели ВБП в зависимости от группы исследования

Группа	1 год (95% ДИ)	2 года (95% ДИ)	3 года (95% ДИ)	Медиана
<b>Кахексия (n=47)</b>	72,6 (60,5-87,1)	62 (48-80)	62 (48-80)	Не достигнута
<b>Контроль (n=71)</b>	90,6 (83,6-98,1)	88,6 (80,9-97)	88,6 (80,9-97)	Не достигнута

3-летняя ВБП составила 62% (95% ДИ 48-80) в группе кахексии против 88,6% (95% ДИ 80,9-97) в контрольной группе, (p=0,02) (Рисунок 20).



Примечание: красная линия – пациенты с кахексией; синяя линия – пациенты без кахексии

Рисунок 20 – Сравнение показателей ВБП в исследуемых группах

Далее был проведен подгрупповой анализ ВБП у пациентов с I-II и III стадиями заболевания в зависимости от наличия кахексии (Таблица 21).

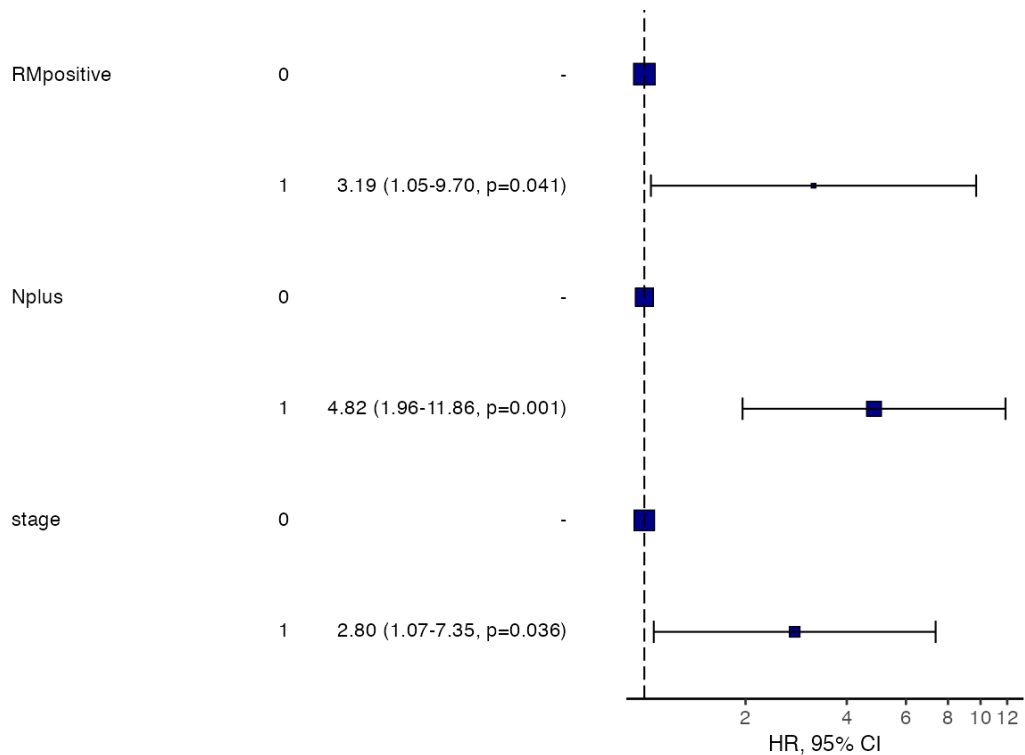
Таблица 21 – Показатели ВБП у пациентов с I-II и III стадиями заболевания в зависимости от наличия кахексии

Группа	1 год (95% ДИ)	2 года (95% ДИ)	3 года (95% ДИ)	Медиана (мес)	p
<b>I-II стадия (n=70)</b>					
<b>Кахексия (n=23)</b>	88 (76,1-100)	88 (76,1-100)	88 (76,1-100)	Не достигнута	0,67
<b>Без кахексии (n=47)</b>	96,1 (91-100)	93,6 (86,7-100)	93,6 (86,7-100)	Не достигнута	
<b>III стадия (n=39)</b>					
<b>Кахексия (n=21)</b>	53 (34-81)	31 (14-65)	31 (14-65)	20	0,141

## Продолжение Таблицы 21

<b>Без кахексии (n=18)</b>	71 (50-100)	71 (50-100)	71 (50-100)	41	
------------------------------------	-------------	-------------	-------------	----	--

Результаты однофакторного анализа по влиянию различных предикторов на показатели ВБП представлены в приложении G. ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> (ОР=4,58; 95% ДИ 1,05-20,07; p=0,043), кахексия (ОР=2,61; 95% ДИ 1,14-5,97; p=0,023), наличие лимфоваскулярной (ОР=4,72; 95% ДИ 1,94-11,48; p=0,011) и периневральной инвазии (ОР=2,48; 95% ДИ 1,08-5,68; p=0,032), III стадия заболевания (ОР=6,89; 95% ДИ 2,85-16,66; p<0,001), комбинированные операции (ОР=5,53; 95% ДИ 1,26-24,27; p=0,024), наличие положительного края резекции (R1) (ОР=4,69; 95% ДИ 1,57-13,98; p=0,006), поражение регионарных лимфоузлов (ОР=4,40; 95% ДИ 1,82-10,64; p=0,001) оказали отрицательное влияние на показатели ВБП в ходе однофакторного анализа. Данные предикторы были включены в регрессионную модель Кокса с целью проведения многофакторного анализа. По результатам статистического анализа наличие положительного края резекции (R1) (ОР=3,19; 95% ДИ 1,05-9,7; p=0,041), поражение регионарных лимфоузлов (ОР=4,82; 95% ДИ 1,96-11,86; p=0,001), III стадия заболевания (ОР=2,80; 95% ДИ 1,07-7,35; p=0,036) оказались независимыми прогностическими факторами ВБП у пациентов с резектабельным раком желудка (Рисунок 21).



Примечание: RMpositive – положительный край резекции (R1), stage – III стадия заболевания, Nplus – поражение регионарных лимфоузлов

Рисунок 21 – Многофакторный анализ ВВП у пациентов с резектабельным раком желудка

### 3.5 Обсуждение

Синдром кахексии у онкологических пациентов изучается на протяжении длительного времени. Несмотря на растущий интерес к механизмам развития, патогенезу и прогностическому значению раковой кахексии, в литературе нет исследований, изучающих влияние данного феномена на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельными злокачественными опухолями желудка. В связи с этим нами было проведено проспективное исследование с участием 147 пациентов по оценке влияния кахексии на результаты лечения резектабельного рака желудка.

В диссертационной работе впервые изучена частота развития кахексии и саркопении среди пациентов с резектабельными опухолями желудка с последующим проведением многофакторного анализа риска развития послеоперационных осложнений. Более чем у половины пациентов (51,7%) на

дооперационном этапе была выявлена непреднамеренная потеря массы тела более чем на 5% за последние 6 месяцев либо потеря на 2% и более за последние 6 месяцев при наличии саркопении/ИМТ  $<20$  кг/м<sup>2</sup>, и, таким образом, диагностирована раковая кахексия. Такие результаты сопоставимы с результатами ранее проведенных в мире исследований, которые демонстрируют распространенность феномена кахексии в пределах 40-65% среди больных со злокачественными опухолями желудка в зависимости от стадии опухолевого процесса [9, 141].

Кроме того, в работе проведена комплексная оценка саркопении у больных с резектабельным раком желудка на дооперационном этапе. Стоит отметить, что в большинстве опубликованных исследований при оценке кахексии не выполняется оценка саркопении, хотя истощение скелетной мускулатуры является частью синдрома раковой кахексии и входит в диагностические критерии. Более того, в подавляющем большинстве исследователи, изучающие влияние саркопении на результаты лечения пациентов с различными онкологическими заболеваниями, диагностируют истощение скелетной мускулатуры лишь на основании снижения СМИ, что противоречит современному консенсусному определению [142, 143]. Мы опирались в нашей работе на комплексные диагностические критерии, требующие для подтверждения диагноза саркопении оценки как мышечной силы, так и объема скелетной мускулатуры. Этим обусловлено малое количество пациентов с подтвержденной саркопенией в изученной выборке пациентов (1,36% по критериям Martin и соавт.). Вероятно, одной из причин такого результата является то, что диагностические критерии саркопении разрабатывались преимущественно для гериатрической и паллиативной категории пациентов.

Группы сравнения (кахексия и без кахексии) были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, за исключением стадии заболевания (III-IVA стадии в группе кахексии – 49,1% против 30,9% в группе без кахексии,  $p=0,044$ ), функционального статуса ECOG (2 балла у 29,4% пациентов с кахексией против 9,8% без кахексии,  $p=0,006$ ) и проведения периоперационной ХТ в режиме FOLFOX (23,6 % в группе кахексии против 8,4 % без кахексии,  $p=0,021$ ). Такие

различия представляются очевидными в связи с усугублением проявлений кахексии на более поздних стадиях онкологического заболевания, что влечет за собой ухудшение функционального статуса.

С нашей точки зрения, важным результатом исследования является выявление проявлений кахексии у значительной доли пациентов с начальными стадиями рака желудка. Кахексия была диагностирована нами у 26 из 75 пациентов (34,6%) с I-II стадиями рака желудка. Безусловно, это связано с эволюцией понимания синдрома раковой кахексии и значительным расширением его диагностических критериев. Раннее понимание кахексии как проявления запущенного онкологического заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни пациента  $< 3$  месяцев в актуальной клинической практике относится к термину «рефрактерная кахексия».

Многофакторный анализ позволил установить, что кахексия является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений (ОШ=3,52, 95% ДИ 1,48-8,4,  $p=0,004$ ), а также ИОХВ (ОШ=5,47, 95% ДИ 1,22-24,4,  $p=0,026$ ) и несостоятельности анастомоза (ОШ=12,26, 95% ДИ 1,45-103,3,  $p=0,021$ ) после плановых хирургических вмешательств по поводу рака желудка. Хотя истощение скелетной мускулатуры является важной составляющей синдрома кахексии, в ходе многофакторного анализа саркопения или снижение СМИ не оказали независимого прогностического влияния на ближайшие и отдаленные результаты. На наш взгляд, это может быть обусловлено как многофакторной природой истощения скелетной мускулатуры, так и несовершенством современных диагностических критериев. По всей видимости, для онкологических пациентов с опухолями желудка важен не столько факт снижения массы или «качества» скелетной мускулатуры, сколько ее динамическое изменение в сочетании с потерей массы тела на фоне воздействия опухоли. Так, проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что даже при незначительной степени потери массы тела до начала лечения повышается вероятность развития различных послеоперационных осложнений после хирургических вмешательств по поводу рака желудка (2,35% для общего числа осложнений и 2,5% для ИОХВ).

Дополнительно проанализированы отдаленные результаты лечения и их зависимость от наличия кахексии. В ходе многофакторного анализа установлено, что кахексия оказывает независимое негативное прогностическое влияние на показатели ОВ (OR=2,60; 95% ДИ 1,12-6,04;  $p=0,027$ ), однако влияния на ВБП не обнаружено. С учетом того, что в группе кахексии распространенность III стадии заболевания была выше, чем в контрольной группе, дополнительно был проведен подгрупповой анализ отдаленных результатов в зависимости от стадии заболевания и наличия кахексии. Однако, в связи с небольшим количеством пациентов в группах I-II и III стадии заболевания, различия между пациентами при подгрупповом анализе оказались статистически незначимыми, хотя имелась тенденция к снижению показателей ОВ и ВБП у пациентов с кахексией (при III стадии заболевания – 3-летняя ОВ у пациентов с кахексией 28,2 (95% ДИ 10,7-74,1) против 53,6 (95% ДИ 30,5-94,4) в контрольной группе,  $p=0,434$ ). При этом нами было показано, что прогрессирование заболевания в первую очередь обусловлено поражением регионарных лимфоузлов, III стадией заболевания, выполнением комбинированных вмешательств. В целом, полученные результаты коррелируют с данными мировой литературы, в частности с мета-анализом 2023 г., по итогам которого пациенты с кахексией демонстрировали более низкую ОВ (OR=1,46; 95% ДИ 1,31-1,6;  $p<0,001$ ), хотя показатели ВБП были сопоставимы между группами (OR=1,23; 95% ДИ 0,98-1,55;  $p=0,077$ ).

Результаты выполненного исследования обосновывают необходимость более тщательного анализа состава тела и степени потери массы тела у онкологических больных, готовящихся к хирургическому лечению рака желудка. Рассмотрение кахексии как негативного прогностического фактора может позволить модифицировать методы лечения пациентов с проявлениями данного синдрома, особенно на предоперационном этапе, и, таким образом, улучшить результаты хирургического лечения данной группы пациентов. С нашей точки зрения, комплексная природа кахексии как спутника онкологического процесса требует всестороннего мультимодального подхода для коррекции проявлений раковой кахексии. В связи с этим дальнейшей частью нашего исследования стала оценка

безопасности и эффективности разработанной нами программы комплексной мультимодальной преабилитации в группе пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии.

## ГЛАВА 4. МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ПРЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И КАХЕКСИЕЙ

### 4.1 Переносимость и безопасность программы преабилитации

Длительность преабилитации у 25 пациентов с кахексией, готовившихся к хирургическому лечению по поводу рака желудка, составила от 9 до 21 дня (медиана – 15 дней).

Один пациент прошел предоперационную подготовку в условиях стационара в связи с осложненным течением основной опухоли. У пациента был диагностирован тотальный рак желудка с инвазией левой доли печени и формированием параканкрозного абсцесса. Пациенту помимо стандартной схемы в рамках подготовки проводились антибактериальная терапия и дополнительное энтеральное питание через назоинтестинальный зонд в связи с нарушением эвакуаторной функции желудка. Остальные пациенты (96%) завершили предложенный им курс мультимодальной предоперационной подготовки под дистанционным контролем врача (в домашних условиях).

У 3 пациентов в 1-3 сутки приема сипингового питания наблюдались диспептические явления в виде тошноты или диареи, что потребовало снижения объема потребляемого сипингового питания в эти дни. Далее после адаптации к приему сипинга побочных явлений не наблюдалось, 100% пациентов получили весь предписанный объем сипингового питания. Средний объем физической активности у пациентов составил  $849 \pm 668$  MET минут в неделю<sup>-1</sup>. При этом средний показатель приверженности предписанному объему нагрузок составил 81%.

По окончании преабилитации 24 пациента (96%) группы преабилитации были в плановом порядке оперированы. У одного пациента при предоперационном обследовании по завершении процесса преабилитации был диагностирован неокклюзионный тромбоз суральных вен, что потребовало дополнительного амбулаторного лечения. Хирургическое лечение было выполнено после появления

признаков реканализации вен нижних конечностей. Данный пациент был исключен из анализа результатов хирургического лечения, однако оценка нутритивных, функциональных и психологических показателей была проведена в связи с выполнением им полной программы преабилитации. Ни у одного из пациентов во время периода преабилитации не наблюдалось осложнений, потребовавших выполнения срочного хирургического вмешательства.

#### 4.2 Нутритивные, функциональные и психологические показатели после преабилитации

Динамика показателей нутритивного статуса группы преабилитации представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика показателей нутритивного статуса группы преабилитации

Показатель	До преабилитации	После преабилитации	Разность средних (MD, mean difference)	p-value
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b> (среднее±стандартное отклонение)	<b>24,4±4,64</b>	<b>24,9±4,88</b>	<b>-0,569</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Масса тела, кг</b> (среднее±стандартное отклонение)	<b>65,1±13,8</b>	<b>66,7±14,1</b>	<b>-1,62</b>	<b>&lt;0,001</b>
Альбумин, г/л (среднее±стандартное отклонение)	37,3±5,76	37,8±5,13	-0,498	0,390
Лимфоциты/мкл (медиана (ИКР))	2010 (1100-4760)	1900 (590-4100)	366	0,051

У 17 (68%) пациентов наблюдалось увеличение массы тела от 0,5 до 6 кг (p <0,001), у одного пациента отмечено ее снижение на 1 кг, у 6 (25%) пациентов динамики не было.

У пациентов группы преабилитации также наблюдалось улучшение функциональных показателей, что продемонстрировано в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика функциональных показателей нутритивного статуса группы преабилитации

Показатель	До преабилитации	После преабилитации	Разность средних (MD, mean difference)	p-value
Сила захвата руки, кг (среднее±стандартное отклонение)	30,1±8,36	31±7,8	0,860	0,09
Время ходьбы 400 м, мин (среднее±стандартное отклонение)	5,39±1,01	5,28±0,86	0,107	0,578
<b>Толерантность к физической нагрузке, MET (среднее±стандартное отклонение)</b>	<b>3,45±1,15</b>	<b>3,89±1,04</b>	<b>-0,445</b>	<b>0,008</b>

По окончании преабилитации у 16 (64%) пациентов наблюдалось увеличение показателя силы захвата руки ( $p=0,09$ ), у 17 (68%) пациентов – уменьшение времени ходьбы на 400 м ( $p=0,578$ ), у 9 (36%) больных увеличилась ТФН в метаболических единицах ( $p=0,008$ ).

Медиана показателя тревожности по шкале HADS до преабилитации составила 5 баллов (мин-макс 3-17 баллов), депрессии – 3 балла (мин-макс 1-11 баллов), после преабилитации – 4,8 баллов (мин-макс 3-17 баллов) и 3 (мин-макс 1-11 баллов), соответственно ( $p=0,525$ ). У 23 (92%) пациентов до начала преабилитации не было выявлено выраженных симптомов тревоги и депрессии. У одной пациентки до преабилитации была диагностирована клинически выраженная тревога и депрессия (17 баллов по шкале тревожности и 11 баллов по шкале депрессии) на фоне недифференцированного соматоформного расстройства, по поводу которого она ежедневно получала антипсихотические препараты. В процессе психологического консультирования у данной пациента не отмечалось значимой положительной динамики, тем не менее удалось добиться стабилизации состояния. У одного пациента до начала предоперационной подготовки отмечалась субклинически выраженная тревога/депрессия (9 баллов по шкале тревожности и 8

баллов по шкале депрессии). По окончании преабилитации у данного пациента отмечено уменьшение выраженности уровня тревоги до 8 баллов.

#### **4.3 Ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с кахексией в зависимости от проведения преабилитации**

Длительность операции и интраоперационная кровопотеря были сопоставимы между группами сравнения (Таблица 24).

Таблица 24 – Интраоперационные результаты в зависимости от группы исследования

<b>Показатель (медиана (ИКР))</b>	<b>Преабилитация (n=24)</b>	<b>Контроль (n=51)</b>	<b>p-value</b>
Длительность операции, мин	240 (211-260)	250 (211-294)	0,298
Объем интраоперационной кровопотери, мл	100 (87,5-100)	100 (100-150)	0,733

Далее был проведен анализ послеоперационных результатов в зависимости от проведения преабилитации у сравниваемых групп пациентов (Таблица 25).

Таблица 25 – Послеоперационные результаты в зависимости от группы исследования

<b>Результаты, абс. (%)</b>	<b>Преабилитация (n=24)</b>	<b>Контроль (n=51)</b>	<b>p-value</b>
Все осложнения	5 (20,8)	20 (39,2)	0,274
Легкие осложнения (Клавьен-Диндо I-II)	2 (8,3)	7 (13,7)	0,709
Тяжелые осложнения (Клавьен-Диндо III-V)	3 (12,5)	13 (25,4)	0,238

В группе преабилитации отмечена тенденция к снижению общего количества послеоперационных осложнений (20,8% группы преабилитации против 39,2% контрольной группы,  $p=0,274$ ) и тяжелых послеоперационных осложнений (12,5% группы преабилитации против 25,4% контрольной группы,  $p=0,238$ ).

В таблице 26 представлен детальный анализ послеоперационных осложнений в зависимости от группы исследования.

Таблица 26 – Сравнительный анализ отдельных послеоперационных осложнений

<b>Осложнения, абс. (%)</b>	<b>Преабилитация (n=24)</b>	<b>Контрольная группа (n=51)</b>	<b>p-value</b>
Послеоперационная пневмония	1 (4,1)	4 (7,8)	0,99
Эвентрация	0	1 (1,9)	0,99
Внутрибрюшное кровотечение	1 (4,1)	0	0,337
Панкреатит	1 (4,1)	0	0,337
Абсцесс брюшной полости	0	2 (3,9)	0,99
Несостоятельность культи желудка/ДПК	0	3 (5,8)	0,546
Несостоятельность анастомоза	1 (4,1)	5 (9,8)	0,657
Инфекция послеоперационной раны	0	2 (3,9)	0,99
<b>ИОХВ</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>12 (23,5)</b>	<b>0,049</b>

При детальном анализе структуры послеоперационных осложнений выявлено, что у пациентов группы преабилитации отмечено статистически значимое снижение числа ИОХВ (8,3% группы преабилитации против 23,5% контрольной группы,  $p=0,049$ ). Также отмечена тенденция к снижению частоты несостоятельности анастомоза (4,1% в группе преабилитации против 9,8% в группе контроля,  $p=0,657$ ) и послеоперационной пневмонии (4,1% в группе преабилитации против 7,8% в группе контроля,  $p=0,99$ ). Сравнительный анализ послеоперационных осложнений исследуемых групп показан на рисунке 22.

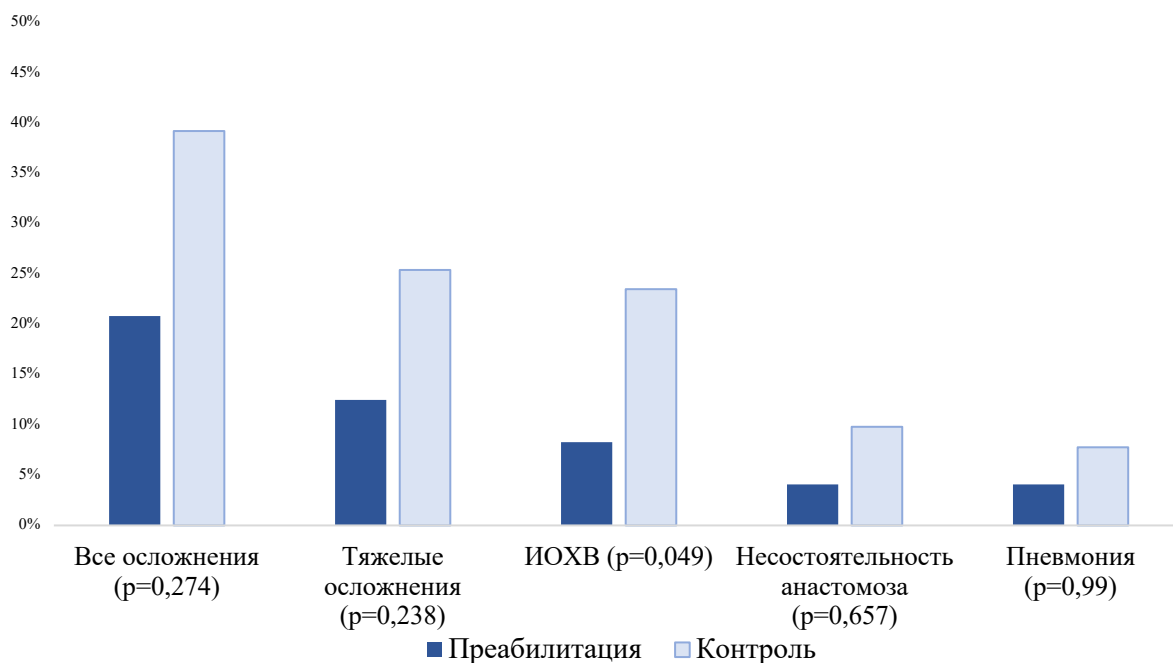


Рисунок 22– Ближайшие послеоперационные результаты в сравниваемых группах

В группе преабилитации отмечена тенденция к снижению продолжительности послеоперационного койко-дня, однако значения были статистически незначимыми (медиана группы преабилитации – 9,5 (95% ДИ 7-13) дней, контрольной группы – 10 (95% ДИ 8-14) дней,  $p=0,57$ ).

В группе контроля зафиксировано 4 случая летальных исходов в течение 30 дней (7,8%) и 5 случаев в течение 90 дней (9,8%) после операции. В группе преабилитации летальных исходов в течение 3 месяцев после операции не отмечено, хотя различия не были статистически значимы ( $p=0,297$  и  $0,167$ , соответственно).

#### 4.4 Обсуждение

В последние годы активно изучается влияние комплексной предоперационной подготовки (мультиmodalной преабилитации) на результаты хирургического лечения [144]. Большая часть исследований посвящена изучению влияния отдельных компонентов подготовки на функциональные показатели и качество жизни пациентов [126, 145]. Однако, влияние комплексных программ,

сочетающих в себе несколько компонентов преабилитации, на клинические результаты лечения онкохирургических больных остается недостаточно изученным. Кроме того, негативное влияние кахексии на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных резектабельным раком желудка обуславливает необходимость внедрения программ преабилитации в данной уязвимой группе пациентов. В связи с этим вторая часть исследования была посвящена оценке влияния мультимодальной преабилитации на результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка и кахексией.

Данная часть диссертационного исследования демонстрирует возможность успешной реализации программы комплексной мультимодальной преабилитации у пациентов с резектабельным раком желудка и кахексией. Важнейшими компонентами программы, которую мы стремились реализовать в течение 2 недель перед операцией, являлись ЛФК на основе скандинавской ходьбы и дыхательной гимнастики (приверженность пациентов – 81%), дополнительная нутритивная поддержка (100%) и психологическое консультирование (100%). Такие показатели приверженности сопоставимы с данными ранее проведенных исследований: у Halliday и соавт. приверженность пациентов с опухолями пищевода и желудка предписанному объему тренировок до операции составляла 66% [146], в работе Chmelo и соавт. – до 72% [147]. Дистанционный характер тренировок, регулярные телефонные звонки от врача, применение специальных обучающих видео, дневников питания и упражнений, на наш взгляд, позволили увеличить приверженность пациентов к лечению и обеспечили успешную реализацию разработанной нами программы. Разброс длительности преабилитации в нашей работе составил 9-21 дней, что определялось организационными причинами, в том числе необходимостью проведения повторного нагрузочного тестирования по окончании преабилитации.

Реализация мультимодальной преабилитации позволила снизить число ИОХВ после хирургического лечения рака желудка (8,3% против 23,5%,  $p=0,049$ ). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению частоты развития послеоперационных осложнений (20,8% против 39,2%,  $p=0,274$ ), тяжелых

послеоперационных осложнений (12,4% против 25,4%,  $p=0,238$ ), а также пневмоний (4,1% против 7,8%,  $p=0,99$ ) и несостоятельности анастомоза (4,1% против 9,8%,  $p=0,657$ ). Снижение числа пневмоний в группе преабилитации можно объяснить положительным влиянием предоперационной ЛФК на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. Ряд исследований демонстрирует увеличение показателей максимального потребления кислорода и пиковой скорости выдоха после проведения преабилитации [148].

Следует отметить, что все хирургические вмешательства в группах сравнения выполнялись одной группой хирургов, поэтому такие потенциальные факторы, как прохождение кривой обучения лапароскопических вмешательств или усовершенствование хирургической техники не оказывали влияния на результаты лечения. Кроме того, обе группы пациентов были сопоставимы по всем основным характеристикам, что подтверждает отсутствие возможной селекции пациентов, а в периоперационном периоде для обеих групп использовался единый стандартизированный протокол ведения.

Отсутствие статистической значимости в отношении числа послеоперационных осложнений, за исключением ИОХВ, можно объяснить небольшим размером выборки, что было обусловлено пилотным характером исследования. Этим же можно объяснить отсутствие различий между группами в показателях длительности госпитализации и послеоперационной 30- и 90-дневной летальности. В то же время отмеченная тенденция к снижению числа осложнений, несостоятельности анастомоза, пневмоний свидетельствует о безопасности выбранного нами подхода и позволяет в последующем планировать контролируемые исследования большего масштаба.

Нами также показано улучшение функциональных показателей пациентов на фоне преабилитации за счет повышения ТФН ( $3,45 \pm 1,15$  MET до преабилитации и  $3,89 \pm 1,04$  MET после преабилитации,  $p=0,008$ ). Ранее был опубликован ряд преклинических исследований, продемонстрировавших положительное влияние физической нагрузки на силу и массу мышечной ткани при наличии злокачественной опухоли и кахексии прежде всего за счет активации синтеза

различных сигнальных белков, участвующих в анаболических сигнальных путях и стимулирующих синтез белка в мышечной ткани [121, 122]. Однако дефицит клинических исследований не позволяет окончательно определить вклад данного компонента мультимодальной программы в общую эффективность программ мультимодальной преабилитации у пациентов с кахексией [149, 150, 151].

В нашем исследовании у одного пациента по завершении преабилитации хирургическое вмешательство было отложено по причине неокклюзионного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Следует отметить, что многочисленные клинические исследования демонстрируют обратную корреляцию между регулярной физической нагрузкой и риском развития венозных тромбозов нижних конечностей [152]. Поскольку вышеуказанный пациент регулярно выполнял предписанный комплекс упражнений, наиболее вероятной причиной тромбоза являются нарушения свертывающей системы крови на фоне опухолевого процесса. У остальных пациентов основной группы во время преабилитации не было выявлено осложнений, требовавших выполнения срочных хирургических вмешательств.

С нашей точки зрения, проведенное исследование демонстрирует возможность реализации и клиническую эффективность программы мультимодальной преабилитации в домашних условиях у пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии, что в перспективе должно помочь улучшить результаты хирургического лечения в данной трудной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило изучить распространенность и влияние кахексии на ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с резектабельным раком желудка, определить факторы, увеличивающие риск развития кахексии, а также оценить безопасность и эффективность комплексной мультимодальной подготовки у данной группы больных на результаты хирургического лечения. Впервые диагностика кахексии и саркопении как ведущего компонента данного синдрома была проведена на основании актуальных консенсусных рекомендаций и определений. Было показано, что раковая кахексия выявляется более чем у половины пациентов с резектабельным раком желудка, включая 34,6% при I–II стадии и 53,1% при III-IVA стадиях заболевания. Также продемонстрировано, что проведение НАПХТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,05-4,40,  $p=0,036$ ) и III-IVA стадии заболевания (ОШ=2,26, 95% ДИ 1,08-4,71,  $p=0,029$ ) являются независимыми предикторами развития раковой кахексии у пациентов со злокачественными опухолями желудка. Наличие кахексии приводит к осложненному течению послеоперационного периода, способствуя увеличению общего числа осложнений (ОШ=3,52, 95% ДИ 1,22-24,4,  $p=0,004$ ), ИОХВ (ОШ=5,47, 95% ДИ 1,22-24,4,  $p=0,026$ ) и несостоятельности анастомоза (ОШ=12,26, 95% ДИ 1,45-103,3,  $p=0,021$ ). При этом было выявлено, что даже незначительная потеря массы тела до начала лечения повышает вероятность развития послеоперационных осложнений после хирургических вмешательств по поводу рака желудка (2,35% для общего числа осложнений и 2,5% для ИОХВ). Кроме того, наличие кахексии приводит к снижению показателя 3-летней ОВ (59,51%, 95% ДИ 44,90-78,87 против 80,23%, 95% ДИ 69,78-92,25 при отсутствии кахексии,  $p=0,042$ ) и 3-летней ВБП (62%, (95% ДИ 48-80) против 88,6% (95% ДИ 80,9-97),  $p=0,02$ ), являясь независимым предиктором низкой ОВ (ОР=2,60; 95% ДИ 1,12-6,04;  $p=0,027$ ). Полученные результаты подчеркивают важность оценки степени потери массы тела на дооперационном этапе, а также обуславливают необходимость поиска методов коррекции кахексии.

Эффективность комплексных программ преабилитации, сочетающих нутритивную поддержку и элементы лечебной физкультуры, остается не до конца изученной, особенно у пациентов с кахексией. Разработанная нами программа, сочетающая комплекс физических упражнений, нутритивную поддержку и психологическое консультирование, продемонстрировала высокую приверженность пациентов (реализация отдельных компонентов программы составила 81–100%) и безопасность данного подхода. Реализация мультимодальной преабилитации в когорте пациентов с резектабельным раком желудка и проявлениями кахексии позволила значимо снизить частоту ИОХВ после хирургического лечения (8,3% против 29,4% при отсутствии преабилитации,  $p=0,049$ ), а также улучшить функциональные показатели пациентов, включая массу тела ( $65,1\pm 13,8$  кг до преабилитации против  $66,7\pm 14,1$  кг после преабилитации,  $p < 0,001$ ) и ТФН ( $3,45\pm 1,15$  MET до преабилитации против  $3,89\pm 1,04$  MET после преабилитации,  $p=0,008$ ). Таким образом, проведенное пилотное исследование продемонстрировало выполнимость и безопасность мультимодальной подготовки у пациентов с резектабельным раком желудка и кахексией. Реализация подобных программ после их изучения в рамках многоцентровых исследований может стать важным инструментом улучшения результатов хирургического лечения у пациентов с раком желудка, особенно при наличии кахексии, путем повышения функциональных резервов организма и снижения числа послеоперационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Раковая кахексия на дооперационном этапе выявляется более чем у половины (51,7%) пациентов с резектабельным раком желудка, в т.ч. у 34,6% пациентов с I-II стадией заболевания и 53,1% больных с III-IVA стадией болезни ( $p=0,044$ ). Предикторами развития раковой кахексии являются проведение НАПХТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,05-4,40,  $p=0,036$ ) и III-IVA стадия заболевания (ОШ=2,26, 95% ДИ 1,08-4,71,  $p=0,029$ ).

2. У пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии отмечается увеличение показателя 30-дневной послеоперационной летальности (7,8% против 0%,  $p=0,027$ ), чаще развиваются послеоперационные осложнения (39,2% против 12,6%,  $p < 0,01$ ), тяжелые послеоперационные осложнения (25,4% против 7%,  $p < 0,01$ ), ИОХВ (23,5% против 2,8%,  $p < 0,001$ ) и несостоятельность анастомоза (9,8% против 0%,  $p=0,01$ ), а также возрастает продолжительность пребывания в стационаре после операции (10 суток против 9 суток,  $p=0,02$ ). Кахексия является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений (ОШ=3,52, 95% ДИ 1,48-8,4,  $p=0,004$ ), ИОХВ (ОШ=5,47, 95% ДИ 1,22-24,4,  $p=0,026$ ) и несостоятельности анастомоза (ОШ=12,26, 95% ДИ 1,45-103,3,  $p=0,021$ ). Пороговыми значениями потери массы тела за последние 6 месяцев, влияющей на частоту развития осложнений, являются 2,35% ( $p=0,037$ ) для общего числа осложнений и 2,5% ( $p=0,037$ ) для ИОХВ.

3. У пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии снижаются показатели 3-летней ОВ (59,51%, 95% ДИ 44,90-78,87 против 80,23%, 95% ДИ 69,78-92,25 при отсутствии кахексии,  $p=0,042$ ), а также 3-летней ВБП (62%, (95% ДИ 48-80) против 88,6% (95% ДИ 80,9-97),  $p=0,02$ ). Кахексия оказывает независимое негативное влияние на показатели ОВ у пациентов с резектабельным раком желудка (ОР=2,60; 95% ДИ 1,12-6,04;  $p=0,027$ ).

4. Применение программы мультимодальной преабилитации у пациентов, страдающих кахексией на фоне рака желудка, позволило значительно снизить число ИОХВ (8,3% против 29,4% при отсутствии преабилитации,  $p=0,049$ ).

Также в группе преабилитации была отмечена тенденция к снижению частоты развития послеоперационных осложнений (20,8% против 39,2%,  $p=0,274$ ), тяжелых послеоперационных осложнений (12,4% против 25,4%,  $p=0,238$ ), а также пневмоний (4,1% против 7,8%,  $p=0,99$ ) и несостоятельности анастомоза (4,1% против 9,8%,  $p=0,657$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с резектабельным раком желудка на дооперационном этапе рекомендована диагностика кахексии с использованием консенсусных критериев (непреднамеренное снижение более 5% массы тела за 6 месяцев либо более 2% в сочетании с низким ИМТ или при наличии саркопении) с целью прогнозирования риска развития ближайших послеоперационных осложнений, а также для осуществления своевременной и адекватной коррекции проявлений кахексии на предоперационном этапе.

2. Программа мультимодальной преабилитации, включающая в себя комплекс физических упражнений на основе скандинавской ходьбы и дыхательной гимнастики, нутритивную поддержку и психологическое консультирование, может быть предложена в качестве варианта предоперационного ведения пациентов с резектабельным раком желудка при наличии кахексии в течение 10-20 дней до операции.

3. Успех реализации программы мультимодальной преабилитации требует активного участия всех членов мультидисциплинарной команды, включая хирурга, нутрициолога, врача-реабилитолога и клинического психолога.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЭ – гастрэктомия

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДРЖ – дистальная резекция желудка

ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

МА – мегестерола ацетат

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

НН – нутритивная недостаточность

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЖ – поджелудочная железа

ПРЖ – проксимальная резекция желудка

ПХТ – полихимиотерапия

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СМИ – скелетно-мышечный индекс

СМРА – селективные модуляторы рецепторов андрогена

СРБ – С-реактивный белок

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

AJCC – American Joint Committee on Cancer

Akt – RAC-alpha serine/threonine-protein kinase

DCF – схема химиотерапии: доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил

ECF – схема химиотерапии: эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group

EPCRC – European Palliative Care Research Collaborative

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EWGSOP2 – The European Working Group on Sarcopenia in Older People

FLOT – схема химиотерапии: 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, доцетаксел

FOLFOX – схема химиотерапии: лейковорин, 5-фторурацил, оксалиплатин

IARC – International Agency for Research on Cancer

IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$

IGF-1 – insulin-like growth factor-1

IL – interleukin

JGCA – Japanese Gastric Cancer Association

KINGCA – Korean International Gastric Cancer Week 2024

MET – metabolic equivalent of task

mTOR – mammalian target of rapamycin

MUST – Malnutrition Universal Screening Tool

NPV – Negative Predictive Value

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening 2002

PGC-1 $\alpha$  – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PG-SGA – The Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment

PPV – Positive Predictive Value

SNAQ – The Simplified Nutritional Appetite Questionnaire

SPPB – short physical performance battery

TGF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$

TUG – timed-up-and-go test

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229–263. – doi:10.3322/caac.21834.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.
3. Is centralization needed for esophageal and gastric cancer patients with low operative risk?: a nationwide study / A. Pasquer, F. Renaud, F. Hec [et al.] // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264. – № 5. – P. 823–830. – doi:10.1097/SLA.0000000000001768.
4. Evolution of gastrectomy for cancer over 30 years: changes in presentation, management, and outcomes / S. M. Griffin, S. K. Kamarajah, M. Navidi [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 170. – № 1. – P. 2–10. – doi:10.1016/j.surg.2021.01.040.
5. Baracos, V. E. Cancer-associated malnutrition / V. E. Baracos // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 72. – № 9. – P. 1255–1259.
6. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S. D. Anker [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – № 5. – P. 489–495. – doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
7. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / Т.С. Дикова, А.Ю. Зацепина, Д.С. Федоринов [и др.] // *Современная онкология.* – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 141-147. – doi: 10.26442/18151434.2021.1.200715.
8. The impact of sarcopenic obesity on treatment outcomes in gastrointestinal cancer: A systematic review / T.S. Dikova, A.Y. Zatsepina, D.S. Fedorinov [et al.] // *Clin Nutr ESPEN.* – 2022. – Vol. 47. – P. 135-146. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.004.

9. Understanding cancer cachexia and its implications in upper gastrointestinal cancers / L. R. Brown, B. J. A. Laird, S. J. Wigmore, R. J. E. Skipworth // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2022. – Vol. 23. – № 12. – P. 1732–1747. – doi:10.1007/s11864-022-01028-1.
10. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia / S. Peixoto da Silva, J. M. O. Santos, M. P. Costa e Silva [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 619–635. – doi:10.1002/jcsm.12528.
11. Minnella, E. M. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients / E. M. Minnella, F. Carli // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 44. – № 7. – P. 919–926. – doi:10.1016/j.ejso.2018.04.016.
12. Sun, L. An epidemiological survey of cachexia in advanced cancer patients and analysis on its diagnostic and treatment status / L. Sun, X. Q. Quan, S. Yu // *Nutr. Cancer.* – 2015. – Vol. 67. – № 7. – P. 1056–1062. – doi:10.1080/01635581.2015.1073753.
13. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer / K. Yamamoto, Y. Nagatsuma, Y. Fukuda [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2017. – Vol. 20. – № 5. – P. 913–918.
14. Feasibility, tolerability, and effects of exercise-based prehabilitation after neoadjuvant therapy in esophagogastric cancer patients undergoing surgery: an interventional pilot study / N. Argudo, A. Rodó-Pin, J. Martínez-Llorens [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2021. – Vol. 34. – № 4. P. 1–10. – doi:10.1093/dote/daaa086.
15. Рак желудка. Клинические рекомендации / Минздрав России. [Электронный ресурс]. – Москва, 2023. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1) (дата обращения 10.08.2024).
16. Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review / K. Lyons, L. C. Le, Y. T. Pham [et al.] // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2019. – Vol. 28. – № 5 – P. 397–412. – doi:10.1097/CEJ.0000000000000480.
17. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 / GBD

2017 Stomach Cancer Collaborators // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – № 1 – P. 42–54. – doi:10.1016/S2468-1253(19)30328-0.

18. Ilic, M. Epidemiology of stomach cancer / M. Ilic, I. Ilic // *World J. Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28. – № 12. – P. 1187–1203. – doi:10.3748/wjg.v28.i12.1187.

19. Cancer statistics for the year 2020: an overview / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 149. – № 4. – P. 778–789. – doi:10.1002/ijc.33588.

20. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017 / Global Burden of Disease Cancer Collaboration // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5. – № 12. – P. 1749–1768. – doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996.

21. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018 / N. Howlader, A. M. Noone, M. Krapcho [et al.] // Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2021. – URL: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/) – Дата публикации: 15.04.2021

22. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980–2018 / M. C. S. Wong, J. Huang, P. S. F. Chan [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4. – № 7. – P. 211–225. – doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18457.

23. Global changing trends in incidence and mortality of gastric cancer by age and sex, 1990–2019: findings from Global Burden of Disease Study / T. Zhang, H. Chen, Y. Zhang [et al.] // *J. Cancer.* – 2021. – Vol. 12. – № 22. – P. 6695–6705. – doi:10.7150/jca.62734.

24. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12–49. – doi:10.3322/caac.21820.

25. Gastric cancer: epidemiology, risk factors and prevention strategies / L. Yang, X. Ying, S. Liu [et al.] // *Chin. J. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 32. – № 6 – P. 695–704. – doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.03.

26. Recent estimates and predictions of 5-year survival in patients with gastric cancer: a model-based period analysis / Y. Li, A. Feng, S. Zheng [et al.] // *Cancer Control.* – 2022. – Vol. 29. – P. 1–9. – doi:10.1177/10732748221099227.

27. Gastric Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology / J.A. Ajani, T.A. D'Amico, D.J. Bentrem [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2025. – Vol. 23. – № 5. – P. 169-191. – doi: 10.6004/jnccn.2025.0022.
28. PMID: 40341199.Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition) / Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. – 2023. – Vol. 26. – P. 1–25. – doi:10.1007/s10120-022-01331-8.
29. Рак желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 / Н. С. Бесова, Л. В. Болотина, С. В. Гамаюнов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 3s2. – С. 241–262.
30. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10184. – P. 1948–1957. – doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
31. Федоринов, Д. С. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование / Д. С. Федоринов, М. А. Лядова, В. К. Лядов // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 291–295. – doi:10.26442/18151434.2024.3.202954.
32. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery / S. Jack, M. A. West, D. Raw [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 40. – № 10. – P. 1313–1320. – doi:10.1016/j.ejso.2014.03.010.
33. In patients with localized and resectable gastric cancer, what is the optimal extent of lymph node dissection—D1 versus D2 versus D3? / H. Mogal, R. Fields, S. K. Maithel, K. Votanopoulos // Ann. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 26. – № 9. – P. 2912–2932. – doi:10.1245/s10434-019-07344-5.
34. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT) / H. J. Lee, W. J. Hyung, H. K. Yang

[et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 270. – № 6. – P. 983–991. – doi:10.1097/SLA.0000000000003217.

35. Five-year survival outcomes of laparoscopy-assisted vs open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: the JLSSG0901 randomized clinical trial / T. Etoh, T. Ohyama, S. Sakuramoto [et al.] // *JAMA Surg.* – 2023. – Vol. 158. – № 5. – P. 445–454. – doi:10.1001/jamasurg.2023.0096.

36. Рохоев, Г. А. Результаты хирургического лечения рака желудка у больных старше 75 лет / Г. А. Рохоев, И. С. Стилиди, С. Н. Неред // *Современная онкология.* – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 37–44.

37. Неред, С. Н. Качество жизни больных старческого возраста после хирургического лечения по поводу рака желудка / С. Н. Неред, И. С. Стилиди, Г. А. Рохоев // *Российский онкологический журнал.* – 2017. – Т. 22. – № 6. – С. 313–315. – doi:10.18821/1028-9984-2017-22-6-313-315.

38. Cancer cachexia: diagnosis, assessment and treatment / M. Sadeghi, M. Keshavarz-Fathi, V. Baracos [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2018. – Vol. 127. – P. 91–104. – doi:10.1016/j.critrevonc.2018.05.006.

39. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: a systematic review / P. Caillet, E. Liuu, A. Raynaud Simon [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36. – № 6. – P. 1473–1482. – doi:10.1016/j.clnu.2016.12.003.

40. Vigano, A. Anorexia and cachexia in advanced cancer patients / A. Vigano, S. Watanabe, E. Bruera // *Cancer Surv.* – 1994. – Vol. 21. – P. 99–115.

41. Василенко, В. Х. Опухоли желудка: монография / В. Х. Василенко, М. М. Сальман, С. И. Рапопорт. – Москва: Медицина, 1989. – 288 с.

42. Давыдов, М. И. Онкология: учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2019. – 920 с.

43. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology / J. Arends, G. Bodoky, F. Bozzetti [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 25. – № 2. – P. 245–259. – doi:10.1016/j.clnu.2006.01.020.

44. Cachexia: a new definition / W. J. Evans, J. E. Morley, J. Argilés [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – P. 793–799.

45. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands / J. R. Lieffers, M. Mourtzakis, K. D. Hall [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – № 4. – P. 1173–1179. – doi: 10.3945/ajcn.2008.27273.
46. Validation of the consensus-definition for cancer cachexia and evaluation of a classification model – a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA) / D. Blum, C. Stuhler, M. J. Kaiser [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – № 8. – P. 1635–1642. – doi: 10.1093/annonc/mdu086.
47. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss / L. Martin, P. Senesse, I. Gioulbasanis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 1 – P. 90–99. – doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894.
48. The applicability of a weight loss grading system in cancer cachexia: a longitudinal analysis / O. M. Vagnildhaug, D. Blum, A. Wilcock [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2017. – Vol. 8. – № 5. – P. 789–797. – doi:10.1002/jcsm.12220.
49. The relationship between the BMI-adjusted weight loss grading system and quality of life in patients with incurable cancer / L. Daly, R. Dolan, D. Power [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 160–168. – doi:10.1002/jcsm.12499.
50. Management of cancer cachexia: ASCO guideline / E. J. Roeland, K. Bohlke, V. E. Baracos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – № 21. – P. 2438–2453. – doi:10.1200/JCO.20.00611.
51. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 / А. В. Сытов, С. А. Зузов, М. Ю. Кукош [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2023. – Т. 13. – № 3s2. – С. 142–146.
52. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 16–31. – doi:10.1093/ageing/afy169.
53. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? / L. Schweitzer, C. Geisler,

M. Pourhassan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 102. – № 1. – P. 58–65. – doi: 10.3945/ajcn.115.111203.

54. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer / J. S. Lee, Y. S. Kim, E. Y. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 8. – P. e0202700. – doi:10.1371/journal.pone.0202700.

55. Impact of skeletal muscle mass in patients with unresectable gastric cancer who received palliative first-line chemotherapy based on 5-fluorouracil / T. Matsunaga, H. Saito, W. Miyauchi [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1219. – doi:10.1186/s12885-021-08953-8.

56. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image / E. J. Roeland, K. Bohlke, V. E. Baracos [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 97. – № 6. – P. 2333–2338. – doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004.

57. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care / M. Mourtzakis, C. M. Prado, J. R. Lieffers [et al.] // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2008. – Vol. 33. – № 5. – P. 997–1006. – doi:10.1139/H08-075.

58. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study / C. M. Prado, J. R. Lieffers, L. J. McCargar [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – № 7. – P. 629–635. – doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

59. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index / L. Martin, L. Birdsell, N. Macdonald [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 12. – P. 1539–1547. – doi:10.1200/JCO.2012.45.2722.

60. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma / N. Fujiwara, H. Nakagawa, Y. Kudo [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63. – № 1. – P. 131–140. – doi:10.1016/j.jhep.2015.02.031.

61. Thresholds of handgrip strength for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: a systematic review with dose-response meta-analysis / R. Lopez-Bueno, L. L. Andersen, A. Koyanagi [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2022. – Vol. 82. – P. 101778. – doi: 10.1016/j.arr.2022.101778.
62. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies / R. M. Dodds, H. E. Syddall, R. Cooper [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 12. – P. e113637. – doi: 10.1371/journal.pone.0113637
63. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women / P. Francis, C. Toomey, W. Mc Cormack [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2017. – Vol. 37. – № 4. – P. 448–455. – doi: 10.1111/cpf.12332.
64. Sarcopenia in daily practice: assessment and management / C. Beaudart, E. McCloskey, O. Bruyere [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 170. – doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
65. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey / O. Bruyere, C. Beaudart, J.-V. Reginster [et al.] // *Eur. Geriatr. Med.* – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 243–246. – doi: 10.1016/j.eurger.2015.12.009.
66. Characteristics of 400-meter walk test performance and subsequent mortality in older adults / S. Vestergaard, K. V. Patel, S. Bandinelli [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12. – № 3. – P. 177–184. – doi: 10.1089/rej.2009.0853.
67. Gait speed and survival in older adults / S. Studenski, S. Perera, K. Patel [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – № 1. – P. 50–58. – doi: 10.1001/jama.2010.1923.
68. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability / A. B. Newman, E. M. Simonsick, B. L. Naydeck [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – № 17. – P. 2018–2026. – doi: 10.1001/jama.295.17.2018.
69. Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies / T. Setiawan, I. N. Sari, Y. T. Wijaya [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2023. – Vol. 16. – № 1. – P. 54. – doi:10.1186/s13045-023-01454-0

70. Ezeoke, C. C. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome / C. C. Ezeoke, J. E. Morley // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2015. – Vol. 6. – № 4. – P. 287–302. – doi: 10.1002/jcsm.12059.
71. Morley, J. E. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia / J. E. Morley // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2017. – Vol. 8. – № 4. – P. 523–526. – doi: 10.1002/jcsm.12192.
72. Vegiopoulos, A. Adipose tissue: Between the extremes / A. Vegiopoulos, M. Rohm, S. Herzig // *EMBO J*. – 2017. – Vol. 36. – № 14. – P. 1999–2017. – doi: 10.15252/embj.201696206.
73. Laviano, A. Assessing pathophysiology of cancer anorexia / A. Laviano, A. Koverech, M. Seelaender // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2017. – Vol. 20. – № 5. – P. 340–345. – doi: 10.1097/MCO.0000000000000394.
74. Bowen, T. S. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training / T.S. Bowen, G. Schuler, V. Adams // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2015. – Vol. 6. – № 3. – P. 197–207. – doi:10.1002/jcsm.12043.
75. Altered mitochondrial quality control signaling in muscle of old gastric cancer patients with cachexia / E. Marzetti, M. Lorenzi, F. Landi [et al.] // *Exp Gerontol*. – 2017. – Vol. 87. – P. 92–99. – doi:10.1016/j.exger.2016.10.003.
76. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia / A. Schcolnik-Cabrera, A. Chávez-Blanco, G. Domínguez-Gómez [et al.] // *Am J Cancer Res*. – 2017. – Vol. 7. – № 5. – P. 1107–1135.
77. Petruzzelli, M. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia / M. Petruzzelli, E.F. Wagner // *Genes Dev*. – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 489–501. – doi:10.1101/gad.276733.115.
78. Van Norren, K. The role of hypothalamic inflammation, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin in the cancer anorexia-cachexia syndrome / K. van Norren, J.T. Dworkasing, R.F. Witkamp // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2017. – Vol. 20. – № 5. – P. 396–401. – doi:10.1097/MCO.0000000000000401.

79. McMillan, D. C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer / D.C. McMillan // *Cancer Treat Rev.* – 2013. – Vol. 39. – № 5. – P. 534–540. – doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003.

80. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis / R.D. Dolan, J. Lim, S.T. McSorley [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 16717. – doi:10.1038/s41598-017-16955-5.

81. A review of sarcopenia pathophysiology, diagnosis, treatment and future direction / M.R. Cho, S. Lee, S.K. Song [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2022. – Vol. 37. – № 18. – P. e146. – doi:10.3346/jkms.2022.37.e146.

82. Role of age-related mitochondrial dysfunction in sarcopenia / E. Ferri, E. Marzetti, R. Calvani [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 15. – P. 5236–5247. – doi: 10.3390/ijms21155236.

83. Circulating miR-203 derived from metastatic tissues promotes myopenia in colorectal cancer patients / Y. Okugawa, Y. Toiyama, K. Hur [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 536–548. – doi:10.1002/jcsm.12403.

84. Kim, T. N. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology / T.N. Kim, K.M. Choi // *J Bone Metab.* – 2013. – Vol. 20. – P. 1–10. – doi:10.11005/jbm.2013.20.1.1.

85. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults / P. Kortebein, A. Ferrando, J. Lombeida [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – № 16. – P. 1772–1774. – doi:10.1001/jama.297.16.1772-b.

86. Кахексия и саркопения как предиктивные факторы при раке желудка: обсервационное исследование / В.К. Лядов, Д.С. Федоринов, Я.А. Стаценко [и др.] // *Московский хирургический журнал.* – 2024. – № 1. – С. 61-69. – doi: 10.17238/2072-3180-2024-1-61-69.

87. Кахексия и ее влияние на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка / В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, С.В. Гамаюнов [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2025. – Т. 15. – № 15. – С. 16-24. – doi: 10.18027/2224-5057-2025-042.

88. The prognostic impact of pre-treatment cachexia in resectional surgery for oesophagogastric cancer: a meta-analysis and meta-regression / L.R. Brown, J. Sayers, M.S. Yule [et al.] // *Br J Surg.* – 2023. – Vol. 110. – № 12. – P. 1703–1711. –doi: 10.1093/bjs/znad239.
89. Takaoka, T. Prevalence of and survival with cachexia among patients with cancer: a systematic review and meta-analysis / T. Takaoka, A. Yaegashi, D. Watanabe // *Advances in Nutrition.* – 2024. – Vol. 15. – № 9. – P. 100282. – doi: 10.1016/j.advnut.2024.100282.
90. Ni, J. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments / J. Ni, L. Zhang // *Cancer Management and Research.* – 2020. – Vol. 12. – P. 5597–5605. – doi: 10.2147/cmar.s261585.
91. Multicomponent interventions for adults with cancer cachexia: a systematic review / M. Bowers, C. Petrasso, A. McLuskie [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2025. – Vol. 16. – № 2. – P. 137-153. – doi:10.1002/jcsm.13716.
92. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome / V. Ruiz Garcia, E. López-Briz, R. Carbonell Sanchis [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 3. – P. CD004310. – doi: 10.1002/14651858.CD004310.pub3.
93. Dev, R. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer / R. Dev, E. Del Fabbro, E. Bruera // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110. – № 6. – P. 1173–1177. – doi: 10.1002/cncr.22924.
94. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials / J.S. Temel, A.P. Abernethy, D.C. Currow [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 519–531. – doi:10.1016/S1470-2045(15)00558-6.
95. ROMANA 3: a phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia / D. Currow, J.S. Temel, A. Abernethy [et al.] // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – № 8. – P. 1949–1956. – doi:10.1093/annonc/mdx192.

96. Lee, N. K. Polyamines, androgens, and skeletal muscle hypertrophy / N.K. Lee, H.E. MacLean // *J Cell Physiol.* – 2011. – Vol. 226. – № 6. – P. 1453–1460. – doi: 10.1002/jcp.22569.

97. Identification of anabolic selective androgen receptor modulators with reduced activities in reproductive tissues and sebaceous glands / A. Schmidt, S. Harada, D.B. Kimmel [et al.] // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284. – № 52. – P. 36367–36376. – doi:10.1074/jbc.M109.049734.

98. Results from two Phase 3 randomized trials of enobosarm, selective androgen receptor modulator (SARM), for the prevention and treatment of muscle wasting in NSCLC / J. Crawford, C.M.M. Prado, M.L. Hancock [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. S1199.

99. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: A systematic review / J. Reid, C.M. Hughes, L.J. Murray [et al.] // *Palliat Med.* – 2012. – Vol. 27. – № 4. – P. 295-303. – doi:10.1177/0269216312441382.

100. Effect of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, on lean body mass loss and symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a phase II randomized, double-blind safety and efficacy trial / J.R. Rigas, M. Schuster, S.V. Orlov [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 15. – P. 7622. – doi: 10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.7622

101. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // *Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 11–48. – doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

102. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines / A. Naing, S. Dalal, M. Abdelrahim [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2015. – Vol. 23. – № 9. – P. 2649–2654. – doi: 10.1007/s00520-015-2625-9.

103. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Its Impact on Systemic Inflammation and Body Weight in Patients With Cancer Cachexia-A Systematic Review and Meta-Analysis / G.S. de Castro, M.F. Andrade, F.C.S. Pinto [et al.] // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 8. – P. 797513. – doi:10.3389/fnut.2021.797513.

104. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project / M. Mochamat, H. Cuhls, M. Marinova [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 25–39. – doi:10.1002/jcsm.12127.

105. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer / M. Muscaritoli, J. Arends, P. Bachmann [et al.] // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40. – № 5. – P. 2898–2913. – doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005.

106. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: An expert consensus report / J.A. Virizuela, M. Cambor-Álvarez, L.M. Luengo-Pérez [et al.] // *Clin Transl Oncol*. – 2018. – Vol. 20. – № 5. – P. 619–629. – doi:10.1007/s12094-017-1757-4.

107. Bulmuş Tüccar, T. Determining the factors affecting energy metabolism and energy requirement in cancer patients / T. Bulmuş Tüccar, N. Acar Tek // *J Res Med Sci*. – 2021. – Vol. 26. – P. 124. – doi:10.4103/jrms.JRMS\_844\_20.

108. The clinical impact of malnutrition on the postoperative outcomes of patients undergoing gastrectomy for gastric cancer: Propensity score matched analysis of 2011–2017 hospital database / D.U. Lee, G.H. Fan, D.J. Hastie [et al.] // *Clin Nutr ESPEN*. – 2021. – Vol. 46. – P. 484–490. – doi:10.1016/j.clnesp.2021.09.005.

109. Effects of preoperative malnutrition on short- and long-term outcomes of patients with gastric cancer: can we do better? / H.L. Zheng, J. Lu, P. Li [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2017. – Vol. 24. – № 11. – P. 3376–3385. – doi:10.1245/s10434-017-5991-3.

110. Cancer cachexia: measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation / G. Johnson, A. Sallé, G. Lorimier [et al.] // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24. – № 5. – P. 443–450. – doi:10.1016/j.nut.2008.01.013.

111. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults / R.J. Stratton, A. Hackston, D. Longmore [et al.] // *Br J Nutr*. – 2004. – Vol. 92. – № 5. – P. 799–808. – doi:10.1079/BJN20041258.

112. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials / J. Kondrup, H.H. Rasmussen, O. Hamberg [et al.] // *Clin Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – № 3. – P. 321–336. – doi:10.1016/S0261-5614(02)00214-5.

113. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ) / H.M. Kruizenga, J.C. Seidell, H.C.W. de Vet [et al.] // *Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – № 1. – P. 75–82. – doi:10.1016/j.clnu.2004.07.015.

114. Bauer, J. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer / J. Bauer, S. Capra, M. Ferguson // *Eur J Clin Nutr.* – 2002. – Vol. 56. – № 8. – P. 779–785. – doi:10.1038/sj.ejcn.1601412.

115. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer / D.X. Cao, G.H. Wu, B. Zhang [et al.] // *Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 29. – № 1. – P. 72–77. – doi:10.1016/j.clnu.2009.07.001.

116. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Arends, F. Strasser, S. Gonella [et al.] // *ESMO Open.* – 2021. – Vol. 6. – № 3. – P. 100092. – doi:10.1016/j.esmoop.2021.100092.

117. Adherence and acceptance of a new oral nutritional supplement in cancer patients – a pilot study in crossover design / L.M. Hardt, P.C. Konturek, H.J. Herrmann [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* – 2024. – Vol. 75. – № 4. – P. 24407. – doi:10.26402/jpp.2024.4.07.

118. The Effects of Pre-Operative Enteral Nutrition from Nasal Feeding Tubes on Gastric Outlet Obstruction / Z.H. Chen, S.Y. Lin, Q.B. Dai [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 373. – doi:10.3390/nu9040373.

119. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial / S.H. Kong, H.J. Lee, J.R. Na [et al.] // *Surgery.* – 2018. – Vol. 164. – № 6. – P. 1263–1270. – doi:10.1016/j.surg.2018.05.017.

120. Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля / Е. В. Гамеева, В. Э. Хороненко, О. В. Гриднев [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 125–132.

121. Aerobic Exercise Ameliorates Cancer Cachexia-Induced Muscle Wasting through Adiponectin Signaling / M. Morinaga, N. Sako, M. Isobe [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 6. – P. 3110. – doi:10.3390/ijms22063110.

122. Aerobic Exercise Training and In Vivo Akt Activation Counteract Cancer Cachexia by Inducing a Hypertrophic Profile through eIF-2 $\alpha$  Modulation / M.G. Pereira, V.A. Voltarelli, G.C. Tobias [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 28. – doi:10.3390/cancers14010028.

123. Hardee, J. P. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy / J.P. Hardee, B.R. Counts, J.A. Carson // Am J Lifestyle Med. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 46–60. – doi:10.1177/1559827617743491.

124. Molecular mechanisms of cancer cachexia. Role of exercise training / E. Tamayo-Torres, A. Garrido, R. de Cabo [et al.] // Mol Aspects Med. – 2024. – Vol. 99. – P. 101293. – doi:10.1016/j.mam.2024.101293.

125. Do psychological variables affect early surgical recovery? / S. Athanasiou, I.D. Gkegkes, K.A. Polyzos [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – № 5. – P. e20306. – doi:10.1371/journal.pone.0020306.

126. Perioperative prehabilitation and rehabilitation in esophagogastric malignancies: a systematic review / J.C. Bolger, L. Loughney, R. Tully [et al.] // Dis Esophagus. – 2019. – Vol. 32. – № 9. – P. doz058. – doi:10.1093/dote/doz058.

127. Effects of unimodal or multimodal prehabilitation on patients undergoing surgery for esophagogastric cancer: a systematic review and meta-analysis / B. Zhao, T. Zhang, Y. Chen [et al.] // Support Care Cancer. – 2023. – Vol. 32. – № 1. – P. 15. – doi:10.1007/s00520-023-08229-w.

128. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira [et al.] // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250. – № 2. – P. 187–196. – doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

129. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.
130. Global guidelines for the prevention of surgical site infection / World Health Organization. – 2nd ed. – World Health Organization, 2018. [Electronic resource]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536404> (дата обращения: 01.09.2024).
131. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer / G.L. Baiocchi, S. Giacomuzzi, D. Marrelli [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 172–189. – doi:10.1007/s10120-018-0839-5.
132. TNM Classification of Malignant Tumours / J. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C.H. Wittekind [et al.]. – 8th ed. – Oxford: John Wiley & Sons, Inc., 2017. – doi:10.1002/9780471420194.tnmc26.pub3.
133. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I.D. Nagtegaal, R.D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 182–188. – doi:10.1111/his.13975.
134. Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English Edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 1998. – Vol. 1. – № 1. – P. 10–24. – doi:10.1007/PL00011681.
135. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // *J Chronic Dis*. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373–383. – doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
136. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association / G.F. Fletcher, P.A. Ades, P. Kligfield [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 8. – P. 873–934. – doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
137. Borg, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion / G.A. Borg // *Med Sci Sports Exerc*. – 1982. – Vol. 14. – № 5. – P. 377–381.
138. Comparison of maximal heart rate using the prediction equations proposed by Karvonen and Tanaka / S.R. Camarda, A.S. Tebexreni, C.N. Páfaró [et al.] // *Arq Bras*

Cardiol. – 2008. – Vol. 91. – № 5. – P. 311–314. – doi:10.1590/S0066-782X2008001700005.

139. Recommendations on Physical Activity for Health / World Health Organization. Global. – Geneva: WHO, 2010. [Electronic resource] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305060/> (дата обращения: 18.09.2024).

140. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. – 1983. – Vol. 67. – № 6. – P. 361–370. – doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

141. Cachexia and Dietetic Interventions in Patients With Esophagogastric Cancer: A Multicenter Cohort Study / W.P.M. Dijksterhuis, A.E.J. Latenstein, J.J. van Kleef [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 144–152. – doi:10.6004/jnccn.2020.7615.

142. Kamarajah, S. K. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / S. K. Kamarajah, J. Bundred, B. H. L. Tan // Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 22. – № 1. – P. 10–22. – doi:10.1007/s10120-018-0882-2.

143. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer / C. Palmela, S. Velho, L. Agostinho [et al.] // J Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 74–87. – doi:10.5230/jgc.2017.17.e8.

144. Лядов, В. К. Преабилитация как компонент предоперационной подготовки при раке желудка и пищеводно-желудочного перехода: обзор литературы / В. К. Лядов, Т. С. Болдырева // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 1. – С. 102–109. – doi:10.17238/2072-3180-2023-1-102-109.

145. Mareschal, J. Surgical Prehabilitation in Patients with Gastrointestinal Cancers: Impact of Unimodal and Multimodal Programs on Postoperative Outcomes and Prospects for New Therapeutic Strategies – A Systematic Review / J. Mareschal, A. Hemmer [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 1881. – doi:10.3390/cancers15061881.

146. The Impact of Prehabilitation on Post-operative Outcomes in Oesophageal Cancer Surgery: a Propensity Score Matched Comparison / L.J. Halliday, E. Doganay, V.A. Wynter-Blyth [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2021. – Vol. 25. – № 11. – P. 2733–2741. – doi:10.1007/s11605-020-04881-3.

147. A feasibility trial of prehabilitation before oesophagogastric cancer surgery using a multi-component home-based exercise programme: the ChemoFit study / J. Chmelo, A. W. Phillips, A. Greystoke [et al.] // *Pilot Feasibility Stud.* – 2022. – Vol. 8. – P. 173. – doi:10.1186/s40814-022-01137-6.

148. Preoperative exercise therapy for gastrointestinal cancer patients: a systematic review / S. A. Vermillion, A. James, R. D. Dorrell [et al.] // *Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7. – P. 103. – doi:10.1186/s13643-018-0743-4.

149. Мультимодальная преабилитация у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта при наличии раковой кахексии: результаты пилотного исследования / В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, А.Ю. Горшков [и др.] // *Современная Онкология.* – 2025. – Т. 27. – № 2. – С. 80–85. – doi: 10.26442/18151434.2025.2.203176

150. Дистанционная мультимодальная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: клиническое наблюдение / В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, Е.Е. Ачкасов [и др.] // *Современная Онкология.* – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 464–467. – doi: 10.26442/18151434.2022.4.201986

151. Дистанционная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: серия наблюдений / Т.С. Болдырева, Г.В. Деревяшкина, Е.В. Проценко [и др.] // *Современная Онкология.* – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 290–294. – doi: 10.26442/18151434.2023.3.202259

152. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis / K. J. van Stralen, S. Le Cessie, F. R. Rosendaal [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – № 11. – P. 2186–2192. – doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А. Оценка степени лечебного патоморфоза при раке  
желудка по Mandard**

Таблица А.1 – Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка

<b>Степень патоморфоза</b>	<b>Определение</b>
TRG-1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG-2	Сохранение немногочисленных жизнеспособных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
TRG-3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG-4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG-5	Опухоль без признаков регрессии

## ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002)

**Первый этап** (первичная оценка) включает 4 вопроса:

1. Индекс массы тела  $<20,5 \text{ кг/м}^2$ .
2. Потеря массы тела за последние 3 месяца.
3. Имеется снижения объема питания за последнюю неделю.
4. Крайне-тяжелое состояние больного

Если на первом этапе оценки НН все ответы отрицательные, то у пациента констатируется отсутствие нарушений нутритивного статуса, пациент должен пройти скрининг через 1 неделю. Если хотя бы на один вопрос есть положительный ответ, то следует перейти ко **второму этапу** — финальному скринингу.

**Второй этап** предполагает оценку алиментарного статуса и тяжести заболевания по баллам:

### Алиментарный статус

1. 0 баллов – отсутствие потери массы тела/снижения объема потребляемой пищи
2. 1 балл — потеря более 5% массы тела за последние 3 месяца или потребление пищи в объеме 50–75% от нормальной за последнюю неделю.
3. 2 балла — потеря более 5% массы тела за последние 2 месяца или ИМТ  $18,5\text{--}20,5 \text{ кг/м}^2$  и ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25–60% от нормальной за последнюю неделю.
4. 3 балла — потеря более 5% массы тела за последний 1 месяц (более 15% за 3 месяца) или ИМТ менее  $18,5 \text{ кг/м}^2$  и ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 0–25% от потребности за последнюю неделю.

### Тяжесть состояния пациента

1. 1 балл – легкий стрессовый метаболизм (пациент подвижен, высокая потребность в белке может быть покрыта пероральным питанием): перелом шейки бедра, хронические заболевания, например, цирроз печени, ХОБЛ, сахарный диабет, онкологические заболевания, хронический гемодиализ

2. 2 балла – средний стрессовый метаболизм (пациент прикован к постели из-за болезни, увеличенная потребность в белке, может быть покрыта дополнительным пероральным питанием): инсульт, онкогематология, тяжелая пневмония, операции на органах брюшной полости большого объема

3. 3 балла – тяжелый стрессовый метаболизм (пациент находится в отделении интенсивной терапии в крайне-тяжелом критическом состоянии, увеличенная потребности в белке может быть достигнуто только с помощью дополнительного энтерального/парентерального питания): АРАСНЕ-II >10, трансплантация костного мозга, травмы головы.

Если возраст больного 70 лет и более, то необходимо добавить еще один балл к общей сумме. Полученные баллы суммируются.

**≥3 баллов** — высокий риск НН, требующий разработки программы нутритивной поддержки.

**<3 баллов** — повторной скрининг каждую неделю.

**ПРИЛОЖЕНИЕ С. Шкала субъективной оценки выполняемой  
нагрузки (Борга)**

Таблица С.1 – Шкала субъективной оценки выполняемой нагрузки (Борга)

<b>Оценка</b>	<b>Степень нагрузки</b>	<b>Ощущения</b>
6	Вообще без усилия	Очень просто
7	Крайне легко	Без усилия
8		Нормальное дыхание Нет чувства усилия в руках или ногах
9	Легко	Небольшое усилие
10		Дыхание глубже Возникает ощущение, что мышцы работают
11	Трудновато	Среднее усилие
12		Дыхание учащено и углублено
13	Трудно	Чувствуется мышечная работа Немного трудно говорить из- за частого дыхания Слабое потоотделение
14	Тяжело	Тяжелая работа, одышка еще позволяет говорить Чувствуется, как сильно бьется сердце Среднее потоотделение
15		
16		
17	Очень тяжело	Очень тяжелая работа Очень трудно говорить Сильная одышка Мышцы болят
18		Чувство напряжения в груди Сильное потоотделение
19	Крайне тяжело	
20	Максимальное усилие	

## ПРИЛОЖЕНИЕ D. Оценка толерантности к физической нагрузке

Таблица D.1 – Пороговые значения толерантности к физической нагрузке

<b>Толерантность к физической нагрузке</b>	<b>Молодой возраст (&lt;44 лет), MET</b>	<b>Средний возраст (45-59 лет), MET</b>	<b>Пожилой возраст (60-74 года), MET</b>	<b>Старческий возраст (75-90 лет), MET</b>
Очень низкая	<2,4	<2,0	<1,6	<1,0
Низкая	2,4-4,7	2,0-3,9	1,6-3,1	1,1-1,9
Средняя	4,8-7,1	4,0-5,9	3,2-4,7	2,0-2,9
Высокая	7,2-10,1	6,0-8,4	4,8-6,7	3,0-4,25
Очень высокая	≥10,2	≥8,5	≥6,8	≥4,25

**ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS**

## Часть I (Оценка уровня тревоги)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе.
  - 3 – все время
  - 2 – часто
  - 1 – время от времени, иногда
  - 0 – совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться.
  - 3 – определенно это так, и страх очень велик
  - 2 – да, это так, но страх не очень велик
  - 1 – иногда, но это меня не беспокоит
  - 0 – совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове.
  - 3 – постоянно
  - 2 – большую часть времени
  - 1 – время от времени и не так часто
  - 0 – только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться.
  - 0 – определенно, это так
  - 1 – наверно, это так
  - 2 – лишь изредка, это так
  - 3 – совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь.
  - 0 – совсем не испытываю
  - 1 – иногда
  - 2 – часто
  - 3 – очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться.

- 3 – определенно, это так
- 2 – наверно, это так
- 1 – лишь в некоторой степени, это так
- 0 – совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники.

- 3 – очень часто
- 2 – довольно часто
- 1 – не так уж часто
- 0 – совсем не бывает

Часть II (Оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство.

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное.

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – совсем не способен

3. Я испытываю бодрость.

- 3 – совсем не испытываю
- 2 – очень редко
- 1 – иногда
- 0 – практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно.

- 3 – практически все время
- 2 – часто
- 1 – иногда

0 – совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью.

3 – определенно, это так

2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 – я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения.

0 – точно так же, как и обычно

1 – да, но не в той степени, как раньше

2 – значительно меньше, чем обычно

3 – совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы.

0 – часто

1 – иногда

2 – редко

3 – очень редко

Количество баллов:

0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8-10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия;

≥11 баллов – клинически выраженная тревога / депрессия.

**ПРИЛОЖЕНИЕ F. Однофакторный анализ ближайших результатов  
хирургического лечения резектабельного рака желудка**

Таблица F.1 – Предикторы возникновения всех послеоперационных осложнений (метод логистической регрессии), результаты однофакторного анализа

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p</b>
<b>Мужской пол</b>	<b>2,5</b>	<b>1,04-6,23</b>	<b>0,04</b>
<b>Возраст</b>	<b>1,05</b>	<b>1,01-1,09</b>	<b>0,016</b>
Пожилой возраст (60-74 года)	1,13	0,52-2,46	0,747
<b>Старческий возраст (<math>\geq 75</math> лет)</b>	<b>2,3</b>	<b>1,01-5,6</b>	<b>0,046</b>
ИМТ	0,96	0,88-1,05	0,364
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18	7,11	0,71-70,77
	18-24,9	0,78	0,34-1,78
	25-29,9	1,008	0,460-2,208
	>30	1,07	0,44-2,57
<b>Индекс Чарлсон</b>	<b>1,56</b>	<b>1,16-2,10</b>	<b>0,003</b>
<b>Статус ECOG (2 против 0-1)</b>	<b>2,45</b>	<b>1,22-4,9</b>	<b>0,011</b>
Балл NRS	1,39	0,94-2,05	0,096
Балл NRS $\geq 3$	1,64	0,76-3,56	0,205
Анемия	1,22	0,45-3,32	0,685
Уровень альбумина	0,94	0,86-1,04	0,228
Альбумин <35 г/л	1,43	0,43-4,73	0,548
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$	1,39	0,58-3,31	0,453
Длительность операции	0,99	0,99-1,0	0,244
Интраоперационная кровопотеря	0,99	0,99-1,0	0,228
Лапароскопический доступ	0,64	0,28-1,45	0,291
Низкий СМИ	0,98	0,95-1,02	0,491
НАПХТ	1,13	0,52-2,46	0,747
<b>Кахексия</b>	<b>4,29</b>	<b>1,9-9,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вероятная саркопения	3,33	0,66-16,59	0,142
Подтвержденная саркопения	2,21	0,13-37,24	0,582
Тяжелая саркопения	0,99	0,98-1,05	0,992
Стадия заболевания (III против I-II)	0,92	0,4-2,09	0,848
Комбинированные операции	0,99	0,98-1,04	0,989
Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)	0,57	0,25-1,3	0,182

Продолжение Таблицы F.1

Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	1,55	0,68-3,52	0,518
	Перстневидно-клеточный рак	0,99	0,98-1,05	0,987
Количество удаленных лимфоузлов		1,004	0,11-0,96	0,864
Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)		0,528	0,107-2,613	0,434

Таблица F.2 – Предикторы возникновения тяжелых послеоперационных осложнений (метод логистической регрессии), результаты однофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	p	
<b>Мужской пол</b>	<b>4,62</b>	<b>1,29-16,56</b>	<b>0,019</b>	
Возраст	1,03	0,98-1,08	0,189	
Пожилой возраст (60-74 года)	1,14	0,46-2,81	0,775	
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)	1,71	0,62-4,71	0,298	
ИМТ	0,95	0,86-1,06	0,384	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18	4,36	0,58-32,69	0,152
	18-24,9	0,709	0,26-1,87	0,488
	25-29,9	1,12	0,45-2,79	0,795
	>30	0,97	0,34-2,72	0,959
<b>Индекс Чарлсон</b>	<b>1,45</b>	<b>1,04-2</b>	<b>0,025</b>	
Статус ECOG (2 против 0-1)	2,09	0,96-4,56	0,062	
Балл NRS	1,22	0,78-1,91	0,363	
Балл NRS $\geq 3$	1,45	0,59-3,55	0,416	
Анемия	1,55	0,5-4,83	0,445	
Уровень альбумина	0,97	0,87-1,09	0,695	
Альбумин <35 г/л	0,71	0,14-3,48	0,682	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$	1,727	0,65-4,56	0,271	
Длительность операции	1	0,99-1,0	0,628	
Интраоперационная кровопотеря	0,99	0,98-1,0	0,292	
Лапароскопический доступ	1,17	0,47-2,92	0,724	
Низкий СМИ	1,00	0,96-1,04	0,922	
НАПХТ	1,02	0,3-3,4	0,968	
Вероятная саркопения	1,8	0,3-10,8	0,5	
Подтвержденная саркопения	4,54	0,26-78,3	0,297	
Тяжелая саркопения	0,99	0,98-1,05	0,992	
<b>Кахексия</b>	<b>4,15</b>	<b>1,05-6,7</b>	<b>0,04</b>	
Стадия заболевания (III против I-II)	1,29	0,51-3,28	0,584	
Комбинированные операции	0,99	0,98-1,05	0,99	

## Продолжение Таблицы F.2

Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)		0,62	0,23-1,64	0,338
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	1,75	0,69-4,42	0,474
	Перстневидно-клеточный рак	0,99	0,98-1,05	0,992
Количество удаленных лимфоузлов		1,00	0,94-1,05	0,987
Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)		1,15	0,32-3,89	0,864

Таблица F.3 – Предикторы возникновения ИОХВ (метод логистической регрессии), результаты однофакторного анализа

Фактор		ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол		2,01	0,61-6,52	0,245
<b>Возраст</b>		<b>1,07</b>	<b>1,01-1,13</b>	<b>0,027</b>
Пожилой возраст (60-74 года)		0,99	0,36-2,71	0,987
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)		2,84	0,97-8,3	0,055
ИМТ		0,94	0,83-1,05	0,285
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18	6,37	0,83-48,52	0,074
	18-24,9	0,905	0,31-2,61	0,854
	25-29,9	0,738	0,25-2,12	0,573
	>30	1,15	0,37-3,54	0,803
<b>Индекс Чарлсон</b>		<b>4,81</b>	<b>1,31-17,61</b>	<b>0,018</b>
<b>Статус ECOG (2 против 0-1)</b>		<b>3,15</b>	<b>1,27-7,78</b>	<b>0,013</b>
Балл NRS		1,64	0,99-2,71	0,052
Балл NRS $\geq 3$		1,98	0,71-5,51	0,190
Анемия		1,87	0,53-6,61	0,329
Уровень альбумина		0,93	0,83-1,06	0,295
Альбумин <35 г/л		1,057	0,214-5,22	0,946
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$		1,66	0,56-4,91	0,354
Длительность операции		1	0,99-1,0	0,103
Интраоперационная кровопотеря		0,99	0,99-1,0	0,891
Лапароскопический доступ		1,01	0,36-2,84	0,973
<b>Низкий СМИ</b>		<b>2,85</b>	<b>1,02-7,93</b>	<b>0,045</b>
НАПХТ		0,55	0,20-1,51	0,248
<b>Кахексия</b>		<b>9,44</b>	<b>2,56-34,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вероятная саркопения		1,16	0,12-11,1	0,894
Подтвержденная саркопения		0,99	0,98-1,05	0,993
Тяжелая саркопения		0,99	0,98-1,05	0,995

Продолжение Таблицы F.3

Стадия заболевания (III против I-II)	1,36	0,48-3,84	0,551
Комбинированные операции	0,99	0,98-1,05	0,992
Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)	1,38	0,50-3,82	0,524
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	2,069	0,742-5,76
	Перстневидно-клеточный рак	0,99	0,98-1,05
Количество удаленных лимфоузлов	1,02	0,97-1,08	0,299
Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)	0,804	0,16-3,88	0,785

Таблица F.4 – Предикторы несостоятельности анастомоза (метод логистической регрессии), результаты однофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,05	0,24-4,44	0,943
Возраст	1,05	0,97-1,14	0,165
Пожилой возраст (60-74 года)	1,64	0,39-6,9	0,496
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)	1,95	0,45-8,42	0,367
ИМТ	0,96	0,83-1,12	0,675
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<18	4,58	0,42-49,23
	18-24,9	0,91	0,21-3,84
	25-29,9	0,75	0,17-3,17
	>30	0,82	0,16-4,21
<b>Индекс Чарлсон</b>	<b>1,69</b>	<b>1,04-2,77</b>	<b>0,035</b>
Статус ECOG (2 против 0-1)	2,43	0,57-10,2	0,225
Балл NRS	1,24	0,64-2,42	0,516
Балл NRS $\geq 3$	2,43	0,57-10,2	0,225
Анемия	1,07	0,11-10,13	0,947
Уровень альбумина	1	0,85-1,19	0,922
Альбумин <35 г/л	0	0	0,993
Анемия	1,07	0,11-10,13	0,947
Уровень альбумина	1	0,85-1,19	0,922
Альбумин <35 г/л	0	0	0,993
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$	1,59	0,37-6,8	0,530
Длительность операции	1	0,98-1,01	0,140
Интраоперационная кровопотеря	0,99	0,98-1,01	0,869
Лапароскопический доступ	0,432	0,08-2,17	0,308
Низкий СМИ	2,02	0,51-8,02	0,315

Продолжение Таблицы F.4

НАПХТ		0,27	0,06-1,15	0,078
<b>Кахексия</b>		<b>13,02</b>	<b>1,57-107,7</b>	<b>0,017</b>
Вероятная саркопения		2,94	0,26-32,96	0,381
Подтвержденная саркопения		0,99	0,98-1,05	0,996
Тяжелая саркопения		0,99	0,98-1,05	0,995
Стадия заболевания (III против I-II)		0,56	0,11-2,84	0,448
Комбинированные операции		0	0	0,994
Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)		3,65	0,86-15,38	0,078
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	1,15	0,37-5,98	0,626
	Перстневидно-клеточный рак	0,99	0,98-1,05	0,992
Количество удаленных лимфоузлов		1,05	0,98-1,13	0,152
Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)		1,44	0,16-12,87	0,742

**ПРИЛОЖЕНИЕ G. Однофакторный анализ отдаленных результатов  
пациентов после хирургического лечения рака желудка**

Таблица G.1 – Предикторы ОВ, результаты однофакторного анализа

<b>Фактор</b>	<b>ОР</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p</b>	
Мужской пол	1,71	0,73-4,0	0,219	
Возраст	1,42	0,63-3,22	0,402	
Пожилой возраст (60-74 года)	0,82	0,39-1,7	0,593	
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)	1,0	0,97-1,04	0,871	
ИМТ	0,96	0,88-1,04	0,313	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>&lt;18</b>	<b>2,12</b>	<b>1,01-4,44</b>	<b>0,042</b>
	18-24,9	1,29	0,62-2,68	0,502
	25-29,9	1,03	0,49-2,19	0,938
	>30	0,61	0,23-1,60	0,318
Индекс Чарлсон	1,11	0,86-1,44	0,442	
<b>Статус ECOG (2 против 0-1)</b>	<b>2,55</b>	<b>1,12-5,83</b>	<b>0,026</b>	
Балл NRS	1,46	0,83-2,55	0,187	
Балл NRS $\geq 3$	1,47	0,7-3,07	0,311	
Анемия	1,97	0,87-4,46	0,104	
<b>Альбумин &lt;35 г/л</b>	<b>2,92</b>	<b>1,23-6,92</b>	<b>0,015</b>	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$	1,59	0,72-3,51	0,247	
Длительность операции	1,00	1,00-1,01	0,342	
Интраоперационная кровопотеря	1,00	1,00-1,01	0,530	
Лапароскопический доступ	0,57	0,1-1,1	0,07	
СМИ	0,98	0,94-1,01	0,216	
Низкий СМИ	0,31	0,61-2,81	0,495	
Периоперационная ХТ по схеме FLOT	1,17	0,51-2,68	0,716	
<b>Кахексия</b>	<b>3,32</b>	<b>1,52-7,26</b>	<b>0,003</b>	
Подтвержденная саркопения	2,72	0,35-21,38	0,341	
Наличие тяжелой саркопии	0	0	0,999	
<b>Стадия заболевания (III против I-II)</b>	<b>3,39</b>	<b>1,56-7,37</b>	<b>0,002</b>	
Край резекции R1	2,23	0,43-11,61	0,340	
<b>Комбинированные операции</b>	<b>6,26</b>	<b>1,84-21,31</b>	<b>0,023</b>	
<b>Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)</b>	<b>4,01</b>	<b>1,21-13,34</b>	<b>0,033</b>	

Продолжение Таблицы G.1

Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G3-G4 против G1-G2	1,41	0,45-4,40	0,583
	Перстневидно-клеточный рак	0,73	0,22-2,41	0,605
Количество удаленных лимфоузлов		1,01	0,96-1,06	0,765
<b>Периневральная инвазия</b>		<b>4,05</b>	<b>1,22-13,48</b>	<b>0,022</b>
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>		<b>2,12</b>	<b>1,01-4,44</b>	<b>0,046</b>
Полный лечебный патоморфоз (TRG-1)		1,05	0,30-3,70	0,940
<b>Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)</b>		<b>3,2</b>	<b>1,47-7,1</b>	<b>0,022</b>
Все послеоперационные осложнения		1,24	0,58-2,67	0,583
Тяжелые послеоперационные осложнения		1,25	0,51-3,09	0,625

Таблица G.2 – Предикторы ВВП, результаты однофакторного анализа

<b>Фактор</b>		<b>ОР</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p</b>
Мужской пол		2,78	0,94-8,09	0,064
Возраст		1,00	0,96-1,04	0,995
Пожилой возраст (60-74 года)		0,59	0,26-1,33	0,2
Старческий возраст ( $\geq 75$ лет)		1,48	0,61-3,58	0,384
ИМТ		0,96	0,88-1,05	0,409
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>&lt;18</b>	<b>4,58</b>	<b>1,05-20,07</b>	<b>0,043</b>
	18-24,9	0,97	0,42-2,22	0,945
	25-29,9	1,40	0,63-3,14	0,407
	>30	0,81	0,30-2,16	0,668
Индекс Чарлсон		1,05	0,80-1,38	0,746
Статус ECOG (2 против 0-1)		2,26	0,89-5,73	0,085
Балл NRS		1,44	0,93-2,21	0,1
Балл NRS $\geq 3$		1,79	0,78-4,10	0,166
Анемия		0,98	0,34-2,88	0,973
Альбумин <35 г/л		2,54	0,94-6,90	0,067
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение $\geq 3$		1,28	0,53-3,10	0,582
Длительность операции		1,00	1,00-1,01	0,183
Интраоперационная кровопотеря		1,00	1,00-1,01	0,074
Лапароскопический доступ		0,81	0,35-1,85	0,611
Низкий СМИ		2,54	0,83-7,79	0,103
Периоперационная ХТ по схеме FLOT		1,33	0,57-3,08	0,507
<b>Кахексия</b>		<b>2,61</b>	<b>1,14-5,97</b>	<b>0,023</b>

Продолжение Таблицы G.2

Подтвержденная саркопения		2,78	0,36-21,55	0,329
Тяжелая саркопения		0,99	0,98-1,05	0,999
<b>Стадия заболевания (III против I-II)</b>		<b>6,89</b>	<b>2,85-16,66</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Край резекции R1</b>		<b>4,69</b>	<b>1,57-13,98</b>	<b>0,006</b>
<b>Комбинированные операции</b>		<b>5,53</b>	<b>1,26-24,27</b>	<b>0,024</b>
Объем операции (ГЭ против резекции/комбинированных операций)		1,28	0,57-2,89	0,547
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома G1-G2	2,52	0,58-10,98	0,219
	Аденокарцинома G3-G4	2,09	0,9-4,83	
	Перстневидноклеточный рак	0,56	0,13-2,38	0,431
Количество удаленных лимфоузлов		1,01	0,97	1,06
<b>Периневральная инвазия</b>		<b>2,48</b>	<b>1,08-5,68</b>	<b>0,032</b>
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>		<b>4,72</b>	<b>1,94-11,48</b>	<b>0,011</b>
Полный лечебный патоморфоз (TRG-1)		0,87	0,25-2,99	0,824
<b>Поражение регионарных лимфоузлов ((y)pN+ против (y)pN0)</b>		<b>4,40</b>	<b>1,82-10,64</b>	<b>0,001</b>
Все послеоперационные осложнения		1,42	0,62-3,24	0,409
Тяжелые послеоперационные осложнения		1,31	0,49-3,52	0,658