

*На правах рукописи*

**ПРОХОРЧЕНКО Артем Владимирович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА,  
АССОЦИИРОВАННОГО С HELICOBACTER PYLORI**

14.01.12 – онкология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Уфа – 2011**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**Ганцев Шамиль Ханафиевич**

Официальные  
оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Фатихов Рашит Габдуллович**

доктор медицинских наук, профессор  
**Брюзгин Владимир Васильевич**

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение  
«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена  
Министерства здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в «\_\_\_» ч. на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000Б г.Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

И.Р. Рахматуллина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В России, как и во многих странах мира, рак желудка занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и является одной из основных причин смерти от злокачественных опухолей (Чиссов В.И. и соавт., 2009; Stracci F., 2004; Herrero I., 2006). Хирургическое вмешательство остается основным по значимости и эффективности в лечении рака желудка, однако радикальные операции выполнимы лишь у четверти больных (Давыдов М.И., 2000; Сельчук В.Ю., 2003). Практически у 2/3 заболевших диагностируется рак желудка III и IV стадий (Аксель Е.М., 2001; Fontana M. et al., 2000), при которых проведение химиолучевого лечения ограничено или невозможно (Старинский В.В. и соавт., 2009). В этих условиях приоритетным направлением является оказание паллиативной помощи, направленной на контролирование основных негативных симптомов опухолевого процесса (Новиков Г.А. и соавт., 2009).

Одним из наиболее частых и тяжелых проявлений распространенного рака желудка является болевой синдром, обусловленный как первичной опухолью, так и ее метастазами (Новиков Г.А. и соавт., 2001; Reddy, S.K., 2000). Внедрение рекомендаций ВОЗ (1986) в последние годы позволило несколько улучшить общие результаты контроля онкологической боли (Zhahg S., 2005). Однако у многих больных при болевых проявлениях, располагающихся в зоне первичной опухоли, нередко регистрируется недостаточная эффективность болеутоляющей терапии, что ведет к снижению качества жизни этой тяжелой категории пациентов, их психологической и социальной дезадаптации (Зотов П.Б., 2005; Strumpf, 2001). Это обусловлено тем, что до настоящего времени не определены достаточно четко целесообразность применения, характер и индивидуальный объем сопроводительной терапии, направленной на отдельные патогенетические механизмы формирования данного болевого синдрома. В связи с этим актуальны исследования, направленные на поиск новых подходов к контролю боли при этих состояниях.

Известно, что в патогенезе болевого синдрома при язвенной болезни, большое значение имеет нарушение целостности слизистого покрова, обусловленное преобладанием факторов агрессивности над механизмами защиты. Согласно данным литературы, среди последних наибольшее значение имеют ацидопептический фактор и *Helicobacter pylori* (Ермолов А.С. и соавт., 1998; Кононов А.В., 2006 и др.). При раке желудка патогенетические механизмы формирования болевого синдрома во многом схожи, однако исследования в доступной литературе по этой тематике крайне ограничены и противоречивы. Традиционно принято считать, что распространенный рак желудка характеризуется выраженным нарушением секреторной функции, ахилией (Василенко В.Х., 1977 и др.). Однако имеющиеся отдельные публикации (Щепотин И.Б. и соавт., 2000) не всегда подтверждают эти данные. Так же неоднозначна роль *Helicobacter pylori*. Экспертами ВОЗ (1994) этот инфекционный агент отнесен к канцерогенным факторам;

предлагаются направления по снижению заболеваемости раком желудка путем более широкого применения эрадикационной терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (Шелякина Т.В. и соавт., 2005; Пасечников В.Д., 2006; Parsonnet J. et al., 1996; Ohkusa T. et al., 2001). Несмотря на высокую частоту выявляемости *H. pylori* при раке желудка, показанную многочисленными исследованиями, до настоящего времени участие *Helicobacter pylori* в болевых проявлениях при распространенном опухолевом процессе изучено недостаточно. Проведение комплексных исследований в этой области медицины позволит обосновать целесообразность, определить необходимый объем и характер лекарственной терапии у этих пациентов, что будет способствовать улучшению их самочувствия, как следствие, повышению качества их жизни.

**Цель исследования:** улучшение эффективности контроля болевого синдрома при распространенном раке желудка, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, на основе медикаментозной терапии сопровождения.

**Задачи исследования.**

1. Оценить частоту болевого синдрома у больных распространенным раком желудка.
2. Изучить структуру клинических проявлений болевого синдрома при распространенном раке желудка
3. Изучить частоту инфицирования *Helicobacter pylori* и выделить ведущие патогенетические факторы в развитии болевого синдрома при распространенном раке желудка.
4. Изучить эффективность и недостатки традиционной терапии по контролю боли у больных распространенным раком желудка.
5. Определить направления и объем патогенетически оправданной лекарственной терапии сопровождения болевого синдрома при распространенном раке желудка.
6. Оценить эффективность и фармако-экономические аспекты предложенной поликомпонентной терапии сопровождения болевого синдрома у больных распространенным раком желудка, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

**Научная новизна исследования.** На большом клиническом материале оценена частота болевого синдрома при распространенном раке желудка. Впервые клинически выделено 4 типа болевых проявлений у этих пациентов. Доказана патогенетическая связь отдельных типов боли с преимущественной локализацией, характером опухолевого роста и секреторной активностью желудка. Установлено, что важным патогенетическим звеном развития болей, является значительное снижение активности цитопротективных эндогастральных механизмов, имеющих достоверную связь с хронической патологией желудочно-кишечного тракта и инфицированностью *Helicobacter pylori*. Впервые показано, что формирование типичных «язвенных» болей, возможно на фоне ослабления агрессивности желудочного сока - при сниженной, реже нормальной кислотности и секреторной активности.

На основе клинических и лабораторных данных с целью контроля боли патогенетически обосновано применение длительной цитопротективной и антисекреторной терапии сопровождения и курсового назначения антибиотиков у данной категории больных, инфицированных *Helicobacter pylori*.

**Практическая значимость.** Проведен анализ причин низкой эффективности контроля боли до поступления в стационар у больных распространенным раком желудка, определены ведущие ошибки проводимой фармакотерапии. На основании результатов исследования обосновано системное применение длительной антисекреторной и цитопротективной терапии сопровождения болевого синдрома, а так же назначения антибактериального лечения у больных распространенным раком желудка с доказанной *Helicobacter pylori*.

Предложенный дифференцированный подход позволяет снизить частоту применения и дозы болеутоляющих, в том числе опиатных лекарственных средств, снизить стоимость затрат на медикаментозное обеспечение терапии болевого синдрома, при одновременной высокой эффективности контроля боли у этих пациентов. Полученные результаты наблюдения позволили рекомендовать предложенные методы к более широкому применению в паллиативной онкологии.

**Внедрение результатов работы.** Материалы диссертации внедрены в практику работы Тюменского ООД, Челябинского ООД, Башкирского РОД, Хосписа №1 г. Тюмени, Поликлиник №4, 7 г. Тюмени, используются в программе преподавания на кафедре онкологии Тюменской ГМА, кафедре онкологии Башкирского ГМУ.

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Патогномичным признаком в структуре клинических проявлений у первичных больных распространенным раком желудка является хронический болевой синдром различной степени выраженности, связанный с патологическими процессами, локализованными непосредственно в желудке (в 91,1% случаев).

Тип болевых проявлений имеет тесную связь с преимущественной локализацией, характером первичного опухолевого роста и секреторной активностью желудка.

2. Хронический болевой синдром при распространенном раке желудка формируется на фоне снижения цитопротективных эндогастральных механизмов и имеет достоверную связь с хронической патологией желудочно-кишечного тракта и инфицированностью *Helicobacter pylori*, которая выявляется в 76,8% случаев.

Традиционная терапия у большинства (89,7%) пациентов не может достигнуть достаточного купирования боли, что обусловлено преимущественным использованием только анальгетиков, без дополнительного применения сопроводительных средств, воздействующих на ведущие патогенетические звенья формирования болевого синдрома.

3. Системное применение поликомпонентной терапии сопровождения, включающей антисекреторные, цитопротективные и антибактериальные средства достоверно снижает частоту и выраженность болевых проявлений, потребность в приеме боле-

утоляющих средств, а так же повышает качество жизни больных распространенным раком желудка с одновременным снижением затрат на лекарственное обеспечение.

**Апробация результатов работы.** Основные положения диссертации были доложены на заседаниях Тюменского областного общества онкологов (Тюмень, 2005-09), представлены в материалах ежегодной Тюменской областной конференции онкологов (Тюмень, 2005-07); конференции «Лечение рака в XXI веке» (Челябинск, 2006), Юбилейной конференции онкологов, посвященной 15-летию паллиативной службы Тюменской области (Тюмень, 2008), ежегодной конференции «Болевой синдром в клинической практике» (Тюмень, 2009), юбилейной онкологической конференции, посвященной 40-летию кафедры онкологии Тюменской ГМА (Тюмень, 2010). В завершеном виде диссертация апробирована на заседании кафедры хирургии и онкологии с курсами ИПО ГОУ ВПО «Башкирский ГМУ» Росздрава (Уфа, 2011 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 3 в ведущих изданиях, рекомендуемых ВАК.

**Личный вклад автора.** Сбор материала исследования, его анализ, все лечебно-диагностические мероприятия, проведенные в ходе исследования, выполнены лично автором.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12 – онкология (медицинские специальности). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пункту 6 паспорта научной специальности.

**Структура и объем работы:** диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы собственных наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации, приложение. Список литературы содержит 206 источников (111 отечественных и 95 зарубежных авторов).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 194 больных раком желудка, которым в отделении химиотерапии и центре паллиативной помощи Государственного лечебно-профилактического учреждения Тюменской области «Тюменский областной онкологический диспансер» с 2005 по 2009 годы проводились комплексное обследование и лечение.

**Критериями включения** больных в основную группу исследования являлись: 1) клинически установленный, подтвержденный морфологически и инструментальными методами исследованиями диагноз распространенного рака желудка; 2) наличие в клинических проявлениях болевых ощущений в области желудка, ассоциированных с опухолевым процессом; 3) наличие инфицирования *Helicobacter Pylori* желудка, подтвержденное лабораторными методами; 4) информированное согласие больного на возмож-

ность проведения клинических наблюдений и исследований в соответствии с Конституцией РФ и требованиями «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан».

Критериями исключения являлись: 1) явления дисфагии; 2) конкурирующие болевые синдромы другой локализации; 3) прямое прорастание опухолью желудка близлежащих органов.

С целью набора материала на первом этапе было проведено сплошное (невыборочное) обследование 180 больных распространенным раком желудка, поступающих на специальное лечение. Среди этих пациентов при первичном осмотре болевой синдром в области желудка, обусловленным опухолевым процессом, регистрировался у 164 человек (91,1%), из них наличие инфицирования *Helicobacter Pylori* желудка, подтвержденное лабораторными методами наблюдалось в 76,8% случаев (n=126). Эти лица составили основную группу исследования. Среди этих лиц, мужчины составили 63,5% (n=80); женщин – 36,5% (n=46). Возраст больных находился в интервале от 34 до 67 лет; средний –  $53,9 \pm 4,2$  лет. Часть из оставшихся больных (без *Helicobacter Pylori*) в дальнейшем были включены в группу сравнения. Преобладали больные в возрасте 50-59 лет (56,4%). При этом достоверных различий между больными сравниваемых групп выявлено не было.

У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. В структуре гистотипов опухоли доминировала аденокарцинома (84,1%). Распространенность процесса во всех случаях была представлена 3 и 4 стадией, и достоверных различий в сравниваемых группах не имела.

Состав группы сравнения (n=68) подбирался целенаправленно с учетом критериев сопоставимости с основной группой наблюдения по ряду показателей: полу, возрасту, нозологической принадлежности, стадии заболевания и клиническим проявлениям. Главное отличие от основной группы исследования являлось отсутствие подтвержденного лабораторными методами инфицированности желудка *Helicobacter Pylori* у этих пациентов.

До момента включения больных в группы исследования ни один из них не подвергался специальному лечению. Причинами отказа от хирургического лечения у больных с III ст рака желудка являлись: личный отказ пациента от оперативного лечения, реже - сопутствующая патология (ИБС, АГ, Атеросклероз). В отдельных случаях решением консилиума тактика подразумевала проведение 2-3-х курсов НАПХТ с последующим оперативным лечением.

После эффективного контроля болевого синдрома большей части пациентов были рекомендованы и проводились курсы полихимиотерапии по схеме ELF (Вепезид  $120 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно 1-3 дни; Фторурацил  $500 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-3 дни, Лейковорин  $150 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-3 дни; интервал 3 недели), (Переводчикова Н.И., 2005).

После обследования при первичном поступлении в стационар, больным каждой из исследуемых групп, назначалась патогенетически обоснованная терапия сопровождаемая, характер которой определялся отнесением пациентов к конкретной подгруппе.

После проведения курса лечения оценивалась эффективность лечебных мероприятий. Основными критериями эффективности являлись:

1. Динамика выраженности болевого синдрома (по ШВО, баллы) и эффективность контроля боли. 2. Длительность ночного сна (в часах) 3. Показатели качества жизни (по ВАШ, баллы). 4. Частота эрадикации *Helicobacter Pylori* (в %).

На первом этапе исследования у всех больных анализировались жалобы, проводился сбор анамнеза, оценивался клинический статус, исследовалась сопутствующая патология. Выраженность отдельных симптомов оценивалась с помощью 5-тибальной шкалы вербальных оценок (ШВО). Уровень качества жизни определялся по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Эти методики так же использовались при динамическом обследовании пациентов.

Дополнением к клиническому исследованию физического состояния больных являлись лабораторные и инструментальные методы. Для первичной диагностики инфицированности *Helicobacter Pylori* применялся скрининговый серологический метод, основанный на выявлении Ig классов G и A к данному бактериальному агенту. В дальнейшем оценку эффективности эрадикационной терапии определяли методом ПЦР-диагностики спустя 6 недель после окончания лечения (Григорук О.Г., 2003).

Уровень кислотности желудка оценивали путем эндоскопической рН-метрии с помощью ацидогастрометра «АГМ-03». Измерение рН проводилось перед началом исследования и при необходимости в динамике при последующих госпитализациях.

Клинико-динамический метод позволил проследить в динамике выявленные нарушения у больных и оценить эффективность предложенных методов лечения. Обследование осуществлялось путем индивидуального собеседования с обследуемым, его физикальным обследованием и оценкой лабораторных показателей. С этой же целью использовалась медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни).

Основным инструментом исследования была базисная карта, специально разработанная нами с учетом специфики больных.

Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовались выборочное среднее и выборочное стандартное отклонение. Количественные признаки с асимметричным распределением описывались с помощью медианы и квартилей.

Определение вида распределения количественных данных проводилось с помощью теста Колмогорова-Смирнова, распределение признака считалось симметричным при ( $p > 0,05$ ).

Сравнение независимых выборок по количественным признакам с нормальным распределением проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Качественные признаки сравнивались с помощью таблиц сопряженности (хи-квадрат по методу Пирсона). Если ожидаемые значения после составления таблиц сопряженности при сопоставлении качественных признаков не превышали 5, то их сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера попарно. Сравнение качест-



венных признаков для зависимых групп проводилось с помощью критерия МакНемара (для двух групп), критерий Кохрана (для нескольких групп).

Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с использованием лицензионной статистической программы SPSS 17.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе было проведено сплошное обследование 180 больных распространенным раком желудка, поступающих на специальное лечение. Среди этих пациентов при первичном осмотре болевой синдром в области желудка, обусловленным опухолевым процессом, регистрировался у 164 человек (91,1%), из них присутствие *Helicobacter Pylori* регистрировалось в 76,8% случаев ( $n=126$ ). Эти лица составили основную группу исследования. Среди этих лиц, мужчины составили 63,5% ( $n=80$ ); женщин – 36,5% ( $n=46$ ). Возраст больных находился в интервале от 34 до 67 лет; средний –  $53,9 \pm 4,2$  лет.

С учетом установленных критериев отбора большинство лиц основной группы (53,2%) и группы сравнения (58,8%) при первичном осмотре находились в удовлетворительном состоянии. Состояние средней степени тяжести было у 31,7% и 28,0%; тяжелое – 15,1% и 13,2% человек, соответственно.

Структура клинических проявлений у исследуемых больных определялась преимущественно 4 синдромами, среди которых доминировали болевой (100,0%), диспепсический (98,9%) и астенический (97,4%) симптомокомплексы. Достоверных различий в группах не отмечалось, что свидетельствует об однородности их контингента, подобранного согласно критериям отбора.

У всех пациентов регистрировались абдоминальные боли, длительность которых составляла от 1,5 до 6,3 месяцев (средний –  $2,9 \pm 0,21$  мес.), что позволяло отнести их к категории хронических (ВОЗ, 1992). Выраженность боли по ШВО составляла от 1 до 3 баллов (средний –  $1,71 \pm 0,61$  балла).

Подавляющее большинство лиц обеих групп (98,9%;  $n=192$ ) при первичном осмотре вербально и жестами локализовали боль в эпигастральной области. Часть из них указывали на иррадиацию в правое (14,9%;  $n=29$ ), реже – в левое (7,7%;  $n=15$ ) подреберья или в спину (6,2%;  $n=12$ ). Частота локализации боли в группах были сравнимы.

Более значительные различия выявлялись при анализе характера и структуры самого болевого синдрома. Изучение особенностей болевых проявлений показало их неоднородность, что позволило нам выделить 4 достаточно очерченные клинически категории. Большинство пациентов отмечали четкую связь возникновения или усиления боли с приемом пищи. При 1 типе, регистрируемом, в 46,4% случаев (основная – 44,4%; сравнения – 50,0%;  $P > 0,05$ ), наиболее часто указывали на болевые проявления, возникающие или значительно усиливающиеся сразу или несколько минут спустя после еды. Эти боли обычно носили тупой характер, нередко сопровождалось ощущениями тяжести и полноты в области желудка; иногда описывались как чувство «спазма», «комка» и др. в подложечной области. Длительность этих проявлений обычно составляла от нескольких минут

до часа, в единичных случаях продолжаясь более 1,5-2 часов, и часто имела достаточно четкую связь с характером потребляемых продуктов. Боли 1 типа часто сопровождалась симптомами диспепсии, среди которых преобладали снижение аппетита, нарушение вкусовых характеристик пищи, чувство быстрого насыщения, вздутия живота. Снижение аппетита, нередко, носило выборочный и опосредованный характер: отказ от отдельных видов пищи определялся преимущественно выраженностью болевых проявлений на конкретный продукт (мясо, овощи). Обращало внимание, что подбор продуктов, способствующих снижению боли, чувства быстрого насыщения и улучшению аппетита, наиболее удачно осуществляли лица, в анамнезе которых имелись различные заболевания или дисфункции ЖКТ (чаще язвенная болезнь, запоры). Одной из эмпирически находимых пациентами стратегий являлось удлинение времени приема пищи, уменьшение разовой порции еды. Отрыжка и изжога при данном типе болей обычно не доминировали среди жалоб. Возникающая у этих больных тошнота, достаточно редко сопровождалась рвотой, после которой боли могли усиливаться. Искусственно вызванная рвота самим пациентом уменьшала боль, но эта зависимость не носила прямолинейный характер, в отличие от болей, обусловленных опухолевым стенозом (эти пациенты согласно критериям отбора исключались из группы исследования).

Интенсивность болей (1 тип) определялась периодом исследования. Вне приема пищи наличие болевого синдрома нередко отрицалось, либо боль описывалась как слабая. Субъективно оцениваемая пациентами боль, преимущественно в период пика, по шкале ШВО чаще соответствовала категории умеренной силы (2 балла), лишь в единичных случаях достигая уровня сильной боли (3 балла). Средний показатель интенсивности болей у этих пациентов составлял в основной группе –  $1,68 \pm 0,48$ ; в группе сравнения –  $1,71 \pm 0,41$  балла.

Внимательный опрос последних позволял установить, что на субъективный показатель «сильная боль» ведущую негативную роль оказывали преимущественно страх перед болью, ее регулярность, а не неэффективность анальгетиков. При пальпации этих пациентов болезненность обычно диффузный характер, занимая эпигастральную и, нередко, окологепатическую области. На пике болей достаточно часто определялась напряженность передней брюшной стенки. Выполнение в стационаре инъекции анальгетика, согласно 1 или 2 ступени лестницы ВОЗ, во всех случаях позволяло получить значительное уменьшение или купирование болевого синдрома. У этих больных оценочный показатель интенсивности болей, регистрируемый в медицинской документации, определялся 1 или 2 баллами.

Оценка эффективности средств контроля боли, применяемых пациентами до поступления в стационар, так же являлась обязательным элементом анамнеза. Опрос больных указывал на недостаточную эффективность при данном типе болей отдельно назначаемых антацидных, антисекреторных, седативных средств, спазмолитиков и др. Лучший, но не всегда полный эффект, достигался применением периферических анальгетиков.

Второй тип – «язвенная боль» – так же имел достаточно четкую связь с приемом пищи и регистрировался у 35,6% человек (основная – 38,9%; сравнения – 29,4%;  $P > 0,05$ ). Однако, в отличие от 1 типа, болевые проявления обычно носили «голодный» характер – возникали натощак и уменьшались после еды. Субъективно болевые ощущения описывались пациентами более широким спектром определений, среди которых доминировали режущий, жгучий, давящий характер и др. Среди локализаций чаще указывалась эпигастральная и за грудиной области, реже мезогастрий. Иррадиирующие проявления отмечались лишь в отдельных случаях. Частым спутником этих болей являлось чувство напряженности и вздутие живота, отрыжка воздухом, кислым, реже изжога. Прием пищи обычно способствовал уменьшению или полному купированию болей, хотя, как и при 1 типе, мог сопровождаться чувством быстрого насыщения, тяжести в подложечной области после еды. Длительность латентного периода определялась индивидуально и обычно составляла от 20 мин. до 2-3, реже 5-7 часов. У отдельных пациентов после еды отмечалось кратковременное усиление болевого синдрома с последующей гипоалгезией.

Диспепсические нарушения так же имели тенденцию к уменьшению после еды. Однако выраженность обратной динамики этим симптомов во многих случаях определялась характером принимаемой пищи. Прием «не тех» продуктов, нередко, уменьшая болевые проявления, мог потенцировать изжогу, отрыжку, что ухудшало самочувствие больных.

Как правило, утром пациенты просыпались от болей в животе, нередко это сопровождалось чувством горечи во рту, изжогой. В течение дня подбирали продукты и лекарственные средства для их уменьшения. В большинстве случаев ночью боли возобновлялись. Однако в отличие от подобных типичных проявлений при язвенной болезни прием пищи чаще не приводил к полному прекращению болей, а усиливал явления диспепсии и желудочного дискомфорта.

Подобное течение болевого синдрома отражалось и на психическом статусе пациентов, среди ведущих признаков которого обычно наблюдалась повышенная раздражительность, нередко агрессивность, вспыльчивость, при выраженных явлениях астении и истощаемости. Это находило свое отражение и в оценке интенсивности болей. Большинство обследуемых оценивали боль категорией умеренной силы (2 балла), а каждый шестой указывал на боль сильной интенсивности (3 балла). Средние значения по ШВО составляли: основная группа –  $1,90 \pm 0,21$ ; сравнения –  $1,75 \pm 0,45$  балла. Как и при болях 1 типа, объективный анализ чаще не подтверждал этой завышенной оценки. Данные анамнеза у этих пациентов указывали на достаточную эффективность комплексного использования антацидных, антисекреторных средств и периферических анальгетиков. При объективном осмотре на высоте болевого синдрома обычно выявлялась диффузная болезненность живота, более выраженная в эпигастральной области. Нередко эти явления сопровождалась вздутием.

Третий тип боли присутствовал у 14,4%, примерно с одинаковой частотой в сравниваемых группах (основная – 13,5%; сравнения – 16,2%). Большинство пациентов предъявляли жалобы на постоянную боль преимущественно неопределенного характера, в

эпигастральной области, нередко иррадиирующую в спину, поясницу. Постоянный характер боли, являлся фоном для появления других, не связанных с ней болевых проявлений, достаточно хорошо выделяемых больными. Прием пищи, изжога или отрыжка могли приводить к усилению болевых проявлений, однако не определяли самочувствие пациентов. Длительный, изматывающий характер данных болей являлся доминирующей жалобой пациентов. Интенсивность этих ощущений по шкале ШВО оценивались примерно с одинаковой частотой в 1 или 2 балла. Категория сильных болей (3 балла) не была указана ни одним больным, и в среднем составляла в основной группе –  $1,42 \pm 0,48$ ; в группе сравнения –  $1,19 \pm 0,30$  балла. Пальпаторно ведущими признаками были диффузная болезненность живота с незначительным доминированием в мезогастральной области. Средствами с преимущественным болеутоляющим эффектом в анамнезе в большинстве случаев были указаны периферические анальгетики.

Четвертый тип боли – периодическая боль – регистрировался лишь у 7 человек (основная – 3,2%; сравнения – 4,4%). В отличие от предыдущих описанных вариантов пациенты не могли указать конкретную причину. Болевые проявления в течение суток возникали периодически, спонтанно, мало зависели от приемов пищи, лекарств и времени суток. Чаще описывались как давящие, спастические или в виде чувства тяжести («локальная тяжесть»). При этом достаточно четко локализовались пациентами (указывали пальцем), что подтверждалось при пальпации. Интенсивность боли составляла от 1 до 2 баллов: в основной –  $1,50 \pm 0,50$ ; в группе сравнения –  $1,34 \pm 0,44$  балла. Наибольшим болеутоляющим эффектом со слов больных обладали препараты, сочетающие анальгетическое и спазмолитическое действия.

Таким образом, проведенный анализ показал, что регистрируемые болевые проявления у пациентов длятся более  $2,9 \pm 0,21$  мес. и носят неоднородный характер. В их структуре клинически можно выделить 4 типа, которые достоверно не ассоциируются с *Helicobacter pylori*.

Среди других клинических проявлений на момент осмотра практически у всех больных выявлялись диспепсические нарушения, частота которых в основной группе (98,4%) и группе сравнения (100,0%) не различались. Наиболее часто выявлялись симптомы анорексии (основная – 73,0%; сравнения – 76,5%;  $P > 0,05$ ). Пациенты указывали на снижение аппетита, нарушение и/или утрату вкуса принимаемой пищи. Курящие табак больные нередко отмечали утрату положительных эмоций от выкуривания сигареты, бросали курить. Значительная часть обследуемых (основная – 68,9%; сравнения – 72,1%;  $P > 0,05$ ) сообщали о быстрой насыщаемости при еде, часто переходящее в болевые ощущения. Некоторые пациенты отмечали связь этих симптомов с характером пищи, что позволяло некоторым из них успешно контролировать их проявления с помощью диеты.

Каждый второй больной, чаще при активном расспросе, указывал на запоры (основная – 45,7%; сравнения – 57,4%;  $P > 0,05$ ), что многие объясняли изменением количества и качества принимаемой пищи, а так же побочными эффектами лекарственных средств. Значительно реже регистрировались отрыжка (основная – 19,9%; сравнения – 17,7%;

$P > 0,05$ ) и изжога (основная – 18,6%; сравнения – 17,6%;  $P > 0,05$ ). Несмотря на небольшой процент, изжога у отдельных лиц, чаще молодого возраста, носила мучительный характер, усиливала тяжесть болевых проявлений, определяя их плохое самочувствие.

Тошнота регистрировалась несколько реже (основная – 17,5%; сравнения – 13,2%;  $P > 0,05$ ) и чаще носила фоновый характер, нередко усиливаясь после приема трудно переносимых продуктов или лекарственных средств (чаще трамадол и др.). Произвольная рвота наблюдалась у незначительного числа больных (основная – 5,6%; сравнения – 8,8%;  $P > 0,05$ ), что можно объяснить исключением из групп исследования больных с дисфагией. Распределение симптомов диспепсии было примерно одинаково представлено в обеих группах и достоверно не коррелировало ни с одним из выделенных типов боли.

Боль и диспепсические расстройства в большинстве случаев сочетались с явлениями астении (основная – 97,6%; сравнения – 97,0%;  $P > 0,05$ ). Лишь у единичных, соматически сохранных больных, они носили слабо выраженный донозологический уровень, что не позволило нам квалифицировать их в отдельный синдром. В структуре этих нарушений доминировали явления общей слабости (основная – 89,7%; сравнения – 91,2%;  $P > 0,05$ ), повышенной утомляемости (основная – 70,6%; сравнения – 63,2%;  $P > 0,05$ ) и раздражительности (основная – 30,9%; сравнения – 35,3%;  $P > 0,05$ ), особенно ярко выраженной на фоне плохо контролируемого болевого синдрома.

Недостаточный болеутоляющий эффект так же являлся ведущей причиной нарушений сна (основная – 77,0%; сравнения – 67,6%;  $P > 0,05$ ). При подробном опросе пациентов была отмечена более высокая связь инсомний с типом боли. Нарушения сна регистрировались при «язвенных» болях (основная – 98,0%; сравнения – 90,0%) было достоверно чаще ( $P < 0,05$ ), чем при болевых проявлениях других типов. В большинстве случаев больные указывали на достаточно спокойный период засыпания с последующими повторными пробуждениями в течение ночи из-за возникающих болей. На этом фоне у многих нередко формировались тревожные или фобические реакции в отношении предстоящей ночи. Достоверно с меньшей частотой расстройства сна регистрировались при фоновых (постоянных) болях в основной (76,5%;  $P < 0,05$ ) группе; (сравнения – 81,8%). Однако в отличие от лиц с «язвенными» проявлениями, нарушения начинались с процесса засыпания, и сохранялись в течение ночи. На присутствие инсомний при 1 типе болей («после еды») указывали так же достоверно меньшее число обследуемых (основная – 60,7%; сравнения – 53,0%;  $P > 0,05$ ), что определялось преимущественным возникновением болей в дневное время. При периодической боли частота расстройств сна была еще ниже (основная – 50,0%; сравнения – 33,3%;  $P > 0,05$ ). Характерной жалобой у этих пациентов было на пробуждение ночью в случае появления болевого пароксизма.

Трудности с засыпанием, периодические пробуждения, необходимость проведения мер по контролю боли, отражались на длительности сна. При «язвенных» болях средняя длительность ночного сна составляла в основной группе  $5,3 \pm 0,37$  часа (сравнения –  $5,9 \pm 0,31$  часа), сокращаясь у отдельных больных до 3-4 часов. Это было достоверно

меньше ( $P < 0,05$ ), чем у больных с 1 типом боли (после еды) – основная -  $7,1 \pm 0,41$  часа; сравнения -  $7,4 \pm 0,41$  часа.

Несмотря на то, что при постоянных (фоновых) болях частота инсомний была достоверно ниже, длительность ночного сна у этих пациентов так же значительно сокращалась (основная –  $6,6 \pm 0,41$ ; сравнения -  $6,1 \pm 0,37$  часа). Характерными жалобами этих пациентов были – трудность засыпания из-за болей вечером и при пробуждениях ночью.

Обобщая эти данные можно сделать вывод о важности контроля боли, в том числе и с целью нормализации сна, и повышения качества жизни. В этой связи важным этапом исследования так же являлся анализ характера, и эффективности проводимой ранее терапии по контролю боли согласно рекомендациям ВОЗ (ВОЗ, 1992).

Опрос больных и результаты изучения медицинской документации показали, что на предыдущих этапах помощи контролирование болевого синдрома у подавляющего большинства больных (основная –  $89,7\%$ ; сравнения –  $94,1\%$ ) фармакотерапия боли носила бессистемный характер. Основными ошибками являлись: назначение анальгетиков без учета патофизиологического типа и интенсивности боли (основная –  $72,2\%$ ,  $n=91$ ; сравнения –  $61,8\%$ ,  $n=42$ ;  $P > 0,05$ ); несоблюдение временных интервалов введения анальгетиков (основная –  $42,9\%$ ,  $n=54$ ; сравнения –  $51,5\%$ ,  $n=35$ ;  $P > 0,05$ ); несоответствие локализации боли и способа введения препаратов (основная –  $15,1\%$ ,  $n=19$ ; сравнения –  $30,9\%$ ,  $n=21$ ;  $P < 0,05$ ); малое использование сопроводительных средств (основная –  $21,4\%$ ,  $n=27$ ; сравнения –  $27,9\%$ ,  $n=19$ ;  $P > 0,05$ ); отказ от проведения поддерживающей терапии (основная –  $15,1\%$ ,  $n=19$ ; сравнения –  $27,9\%$ ,  $n=19$ ;  $P < 0,05$ ); игнорирование рекомендаций по диете и режиму питания (основная –  $17,5\%$ ,  $n=22$ ; сравнения –  $10,3\%$ ,  $n=7$ ;  $P > 0,05$ ).

Можно отметить, что распределение этих факторов было различным в сравниваемых группах. Так пациенты, основной группы достоверно реже ( $P < 0,05$ ) выбирали оральный прием периферических анальгетиков и принимали поддерживающие средства, что являлось положительным влиянием предыдущего опыта лечения заболеваний ЖКТ. В то же время, негативной составляющей у этих больных наблюдалось достоверно более частое ( $P < 0,05$ ) игнорирование рекомендаций врача по диете и режиму питания, что являлись основой низкой эффективности контроля боли и снижения качества их жизни.

Проведенный анализ уровня качества жизни по ВАШ при первичном осмотре показал интервал значений от 0 до 57 баллов (средний в основной группе -  $23,7 \pm 4,9$  балла; группе сравнения -  $26,1 \pm 5,6$  балла), что свидетельствовало о важности проведения поддерживающей терапии и оказания паллиативной помощи этим пациентам.

Сбор анамнеза так же позволил установить частоту различных заболеваний ЖКТ у больных до выявления рака желудка. У всех больных основной группы в анамнезе имелись различные заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) относительно группы сравнения регистрировались хронический атрофический гастрит -  $84,9\%$  (сравнения –  $17,6\%$ ;  $P < 0,05$ ), язвенная болезнь –  $27,0\%$  (сравнения –  $8,8\%$ ;  $P < 0,05$ ), хронический холецистит –  $15,1\%$  (сравнения –  $2,9\%$ ;  $P < 0,05$ ) и хрониче-

ский колит – 12,7% (сравнения – 1,5%;  $P < 0,05$ ). Другие заболевания (ЖКБ, описторхоз) выявлялись реже, но так же преобладали в основной группе. Это согласуется с данными литературы (Морозова Л.Г., 2005; Хашиев Н.Л. 2007; и др.) и подтверждают ведущую роль *H. pylori* в патогенезе данных заболеваний.

Таким образом, приведенные данные клинического обследования показали, что у большинства больных распространенным раком желудка при первичном поступлении в онкологический стационар регистрируется абдоминальный болевой синдром, в структуре которого можно выделить 4 типа. Проводимая на догоспитальном этапе терапия малоэффективна, что свидетельствует о важности проведения поддерживающей терапии и оказания паллиативной помощи этим пациентам на этапе проведения специального и паллиативного лечения.

С целью обоснования выбора оптимальных подходов к контролю боли, обязательными элементами программы обследования пациентов являлись эндоскопические и лабораторные методы диагностики. Фиброгастродуоденоскопия проводилась всем больным. Ее задачами на этом этапе являлись оценка характера, локализации и распространенности опухолевого процесса, получение биологического материала для морфологического исследования, рН-метрия базальной желудочной секреции.

Как показали результаты обследования, у больных обеих групп преобладал экзофитный рост опухоли с центральным изъязвлением (блюдеобразный рак), (основная – 66,7%; сравнения – 73,5%). Реже регистрировался инфильтративно-язвенный тип (основная – 27,8%; сравнения – 25,0%). Достоверных различий и связи инфицированностью *Helicobacter pylori* в исследуемых группах не отмечалось.

Наибольшие различия выявлялись при сравнении характера злокачественного роста и болевых проявлений. Так «язвенные» боли (2 тип) достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) ассоциировались с блюдеобразным раком, как в основной группе (87,8%), так и в группе сравнения (80,0%) и не зависели от инфицированности *Helicobacter pylori*. В основной группе при болях после еды (1 тип) и фоновых болях (3 тип) частота этих форм роста регистрировалась достоверно ( $P < 0,05$ ) ниже (53,6% и 47,0% соответственно), но сопровождалось одновременным достоверным увеличением ( $P < 0,05$ ) в группах количества инфильтративно-язвенных опухолей (39,3% и 41,2%, соответственно). Периодические боли чаще наблюдались на фоне блюдеобразной опухоли (основная – 75,0%; сравнения – 100,0%).

Гистологическая картина в большинстве случаев была представлена аденокарциномой и не различалась у больных сравниваемых групп (основная – 84,1%; сравнения – 82,4%).

Более важное значение имела преимущественная локализация бластомы. Наиболее часто она располагалась в средней (основная – 37,3%; сравнения – 41,2%;  $P > 0,05$ ) и нижней (основная – 33,3%; сравнения – 22,1%;  $P > 0,05$ ) третях желудка. Обращало внимание достаточно характерная тенденция распределения поражения этажей желудка при определенном типе болевых проявлений и инфицирования *Helicobacter pylori*. Так наиболее высокий процент поражения кардиального отдела желудка наблюдался при болях после

еды (основная – 25,0%; сравнения – 32,4%;  $P > 0,05$ ) и фоновых болях (основная – 23,5%; сравнения – 27,3%;  $P > 0,05$ ). Частота расположения опухоли этого уровня, напротив, была достоверно ниже ( $P < 0,05$ ) при язвенном типе боли (основная – 4,1%; сравнения – 10,0%), для которых был характерен рак пилороантрального отдела (основная – 51,4%; сравнения – 35,0%).

При изучении возможной связи локализации опухоли и *Helicobacter pylori* можно было отметить преимущественную тенденцию расположения blastom в нижних этажах желудка, что наиболее наглядно отмечалось у пациентов с болями после еды. В основной группе частота поражения опухолью пилороантрального отдела (21,4%) достоверно превышала ( $P < 0,05$ ) аналогичные показатели группы сравнения (1,8%). При язвенных болях это соотношение составляло 51,0% и 35,0%; при фоновых – 23,5% и 18,2% соответственно. Эти данные, вероятно, могут служить подтверждением роли *Helicobacter pylori* в генезе новообразования желудка, основой которого мог являться атрофический гастрит, регистрируемый практически у всех больных основной группы.

Проведенный анализ эндоскопической картины состояния слизистой желудка, позволил выявить атрофические нарушения различной степени выраженности у всех больных основной группы. В большинстве случаев это сопровождалось снижением уровня базальной секреции, достигающие в 33,4% случаев уровня ахилии. В группе сравнения явления атрофии присутствовали в 72,1% случаев, несмотря на то, что в анамнезе на наличие хронического гастрита указывал лишь каждый седьмой из этих больных. У этих пациентов выраженность и распространенность атрофии слизистой были меньше, чем у лиц с подтвержденной инфекцией в основной группе. Однако признаки ахилии наблюдались у 20,5% больных.

Результаты эндоскопической рН-метрии уровня базальной желудочной секреции выявили значительно более выраженные различия в группах. У больных основной группы достоверно чаще (77,8%;  $P < 0,05$ ) регистрировались состояния пониженной кислотности: из них гипо- (44,4%), суб- (19,1%) и анацидности (14,3%). В группе сравнения эти показатели в 58,8% случаев: 38,2%; 13,2% и 7,4% соответственно. Нормоцидная секреторная активность в основной группе регистрировалась лишь в 14,3% случаев, что было достоверно ниже ( $P < 0,05$ ), чем в группе сравнения – 29,4%. Показатели повышенной кислотности регистрировались у 7,9% человек основной и 11,8% группы сравнения.

Обобщая эти данные, можно подтвердить негативное влияния *Helicobacter pylori* на секреторную активность, обусловленную атрофическими процессами в слизистой, что в целом согласуется с литературными источниками. В то же время, нормальные или низкие показатели рН среды желудка у 22,2% лиц основной группы и 41,2% группы сравнения указывают на необходимость учета этого патогенетического механизма формирования болевого синдрома, и требует обязательное использование в составе системной фармакотерапии антисекреторных средств. По нашим наблюдениям повышенная кислотность, нередко сопровождаемая изжогой, наиболее часто регистрировалась у лиц моло-



дого возраста и / или соматически сохранных больных, с хорошими компенсаторными возможностями.

Кроме различий в группах, уровень базальной кислотности желудка так же имел определенную зависимость с типом болей. Несмотря на более высокую частоту атрофических явлений у лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, при «язвенных» болях частота нормоцидной (26,5%) и гиперацидной (12,2%) реакции была достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем при болях после еды (5,4% и 1,8%), для которых были характерны гипоацидные состояния, как в основной группе (39,3%), так группе сравнения (50,0%). Это подтверждали и результаты расчета средних значений pH.

Оценка данных pH-метрии показала, что средние значения базальной кислотности желудка соответствуют критериям гипоацидности: в основной группе -  $3,1 \pm 0,29$ ; группе сравнения -  $2,6 \pm 0,28$ , что в целом согласуется с данными литературы. Тем не менее, уровень кислотности мог значительно различаться у отдельных больных и различных типах боли. Более низкие значения pH ассоциировались с «язвенными» болями (основная -  $2,3 \pm 0,29$ ; сравнения -  $1,9 \pm 0,20$ ;  $P < 0,05$ ). Для всех других вариантов болевых проявлений средние показатели кислотности соответствовали категории гипо- или субацидности. При этом средние значения базальной кислотности были менее выражены у лиц основной группы, что подтверждает негативное влияние *Helicobacter pylori* на состояние слизистой желудка.

В целом, сопоставление полученных клинических данных и результатов лабораторных исследований показало, что формирование болевого синдрома у больных раком желудка чаще происходит на фоне ослабления агрессивности желудочного сока - при сниженной, реже нормальной кислотности. Важным условием такого эффекта, является наличие атрофических явлений, значительного ограничения репаративной активности слизистой оболочки желудка и слизиобразования, определяющих снижение активности цитопротективных эндогастральных механизмов.

Таким образом, сравнение характера болевых проявлений у больных исследуемых групп указывает, что на формирование болевого синдрома при распространенном раке желудка влияет несколько факторов: тип опухолевого роста, преимущественная локализация blastомы, уровень кислотности и др. Присутствие *Helicobacter pylori* не коррелирует с определенным типом болевых проявлений, но является одним из ведущих элементов участвующих в их развитии и поддержании.

В целом, результаты комплексного исследования показали, что проводимая до поступления в стационар лекарственная терапия в большинстве случаев не позволяла достичь достаточного болеутоляющего эффекта, хотя анальгетические препараты получало большинство пациентов. Одной из причин низкой эффективности лечения являлось редкое применение сопроводительных средств, назначаемых с учетом патогенетических особенностей боли данного уровня. Клинические наблюдения позволили установить, что формирование болевого синдрома при распространенном раке желудка чаще происходит на фоне значительного снижения активности цитопротективных эндогастральных меха-

низмов. В этих условиях даже ослабления секреторная активность желудка представляет собой среду, обладающую значительным уровнем агрессивности, способную определять развитие и стойкость хронического болевого синдрома. Присутствие *Helicobacter pylori* является одним из элементов участвующих в его формировании.

Используя полученные нами результаты исследования и данные, приводимые в литературе, мы посчитали обоснованным использование в составе системной фармакотерапии болевого синдрома этой локализации, средств, направленных на усиление цитопротекции слизистой желудка и контролирование уровня желудочной секреции, а так же антибактериальной терапии.

Среди критериев отбора препаратов, обладающими цитопротективными свойствами в отношении слизистой оболочки желудка и антибиотиков, ведущими были: достаточная эффективность, сравнимая с другими препаратами данного класса; отсутствие противопоказаний к применению при онкологических заболеваниях; доступность в аптечной сети; доступная ценовая категория.

С учетом этих критериев нами был выбран отечественный препарат – нитрат висмута – Викаир. Викаир назначался всем пациентам основной группы и группы сравнения. Прием препарата осуществлялся по 1 таб. 4 раза в день, в течение 8 недель.

Вторым направлением, было выбор препарата, снижающего секреторную активность слизистой. Традиционно для этих целей применяются 2 группы лекарственных средств: блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. С учетом соотношения стоимости и эффективности в данной ситуации препаратом выбора являлся фамотидин, который назначался всем пациентам основной группы и группы сравнения по 20 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель.

Третий необходимый компонент терапии сопровождения – антибактериальный препарат – для достижения эрадикационного эффекта у больных, инфицированных *H. Pylori*. В проводимом исследовании применялся Амоксициллин 500 мг 2 раза в день, курс 10 дней. В качестве второго препарата, обладающего антибактериальным эффектом, использовался Метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, курс 10 дней. Оба антибактериальных препарата применялись только у больных 1-й подгруппы.

С целью оценки обоснованности назначения и эффективности предложенных программ сопроводительной терапии нами было произведено перераспределение больных:

1. В связи с малым числом больных с болевым синдромом «периодического типа» (4 тип), эти пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения (4 человека исключены из основной группы исследования и 3 человека – и группы сравнения). В дальнейшем исследовании осталось 122 пациента основной группы и 65 больных группы сравнения. Всего – 187 человек.

2. Оставшиеся 122 пациента основной группы с учетом сопоставимости по типу болей были распределены на 2 подгруппы: 1-я – 62 человека, 2-я – 60 человек.

Больные 1-й подгруппы получали комбинированную схему: Амоксициллин по 500 мг 2 раза в сутки, 10 дней; Метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, 10 дней; Викаир по 1 таблетке 4 раза в день, 8 недель; Фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки, 8 недель.

Больные 2-й подгруппы и группы сравнения получали двухкомпонентную терапию: Викаир по 1 таблетке 4 раза в сутки, 8 недель; Фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки, 8 недель. Основной целью которой, являлось достижение цитопротективного и антисекреторного эффекта.

Программа лечения так же подразумевала применение отдельных патогенетически оправданных подходов к оптимизации лекарственной терапии с учетом особенностей формирования болевого синдрома. По показаниям назначались препараты других групп: транквилизаторы (диазепам, сибазон, феназепам и др.), анальгетики (согласно рекомендациям трехступенчатой схемы ВОЗ – кетопрофен, трамадол и др.) и др. в среднетерапевтических дозировках.

Пациентам, преимущественно с 1 типом болей, не зависимо от группы распределения, по показаниям назначались препараты нутритивной поддержки (нутризон, нутрикомп и др.). Применение этих препаратов являлось одним из методов, способствующих снижению болей данного типа, за счет уменьшения объема и плотности принимаемой пищи, при одновременно высоком энергетическом потенциале данной белковой массы.

Начиная со второй недели лечения, достижения противоболевого эффекта большинству пациентов (1-я подгруппа – 82,2%, n=51; 2-я подгруппа – 78,3%, n=47; группа сравнения – 81,5%, n=53;) проводился курс полихимиотерапии по схеме ELF в индивидуально рассчитанных дозах с соответствующей антиэметогенной поддержкой.

В соответствие с задачами исследования проводилось динамическое обследование пациентов на 10-е сутки, спустя 1 и 2 месяца от начала терапии. Как показали результаты наблюдений, применение поликомпонентного комплекса сопроводительной терапии, способствовало более значительному улучшению самочувствия лиц 1-й подгруппы, чем в сравниваемых группах.

На 10-е сутки, к моменту окончания приема антибактериальных средств в 1-й подгруппе, число пациентов, предъявляющих жалобы на боли уменьшилось более чем в 2 раза (46,8%;  $P < 0,05$ ). В дальнейшем этот показатель снижался и составил спустя 1 мес. – 35,5%, а через 2 мес. – 30,6%, что было достоверно меньше ( $P < 0,05$ ), чем во 2-й подгруппе (48,3%) и группе сравнения (52,3%). Расчет средних значений интенсивности болей в 1-й подгруппе по шкале ВАШ так же показал положительную динамику: в 1-е сутки – 1,74; 10 суток – 0,64; через 1 месяц – 0,40; через 2 месяца – 0,35 балла. При этом максимальная регрессия наблюдалась у больных с «язвенным» типом болей – с 1,90 до 0,28 баллов (– 85,3%). Боли после еды (1 типа) снизились за это период с 1,60 до 0,46 (– 71,3%), а фоновых болей с 1,40 до 0,22 баллов (– 84,3%).

В целом по 1-й подгруппе регрессия составила: – 79,9%, что указывает на правильность предлагаемых подходов, как к выделению типов боли, так и характеру проводимой дифференцированной терапии. Кроме того, более выраженная регрессия болей 2-го и 3-

го типов на фоне поликомпонентной сопроводительной терапии может свидетельствовать о том, что используемые препараты воздействуют на ключевые патогенетические механизмы данных типов болевого синдрома и могут быть рекомендованы к более широкому применению. Меньший эффект у больных с 1 типом боли («после еды»), вероятно, объясняется заинтересованностью других патогенетических цепочек.

Данные динамического контроля боли во 2-й подгруппе и группе сравнения подтвердили эти предположения. Большей коррекции так же поддавались боли 2 и 3-го типов. Однако выраженность регрессивного спада в целом по группе у этих пациентов была ниже: во 2-й: – 67,8%; в группе сравнения: – 63,2%, что было достоверно меньше ( $P<0,05$ ), чем в группе лиц, получающих комплексную сопроводительную терапию (1-я подгруппа).

Снижение эффекта вполне объясняется выбором схемы лечения у этих больных. Применение только препаратов висмута и фамотидина, оказывающих цитопротективное и антисекреторное действие, позволило получить лишь частичный эффект. Это указывает на важность активации не только защитных механизмов слизистой, но и более активного ограничения влияния факторов агрессии: кислой среды, *H.pylori*, путем применения блокаторов желудочной секреции и антибактериальной терапии. Можно сделать вывод о том, что включение в состав фармакотерапии препаратов данных групп является важным условием достижения более выраженного противоболевого эффекта.

Динамическое наблюдение за пациентами так же показало, что комплексное применение средств с цитопротективным, антисекреторным и антибактериальным эффектами у данной категории онкологических больных с подтвержденной *H.pylori* способствует не только уменьшению болей в желудке, но и достоверному снижению частоты потребления болеутоляющих средств.

Так, если на момент первичного осмотра, применение анальгетиков регистрировалось у 85,5% лиц 1-й подгруппы, то на 10-е сутки этот показатель достоверно снизился в 4 раза – до 21,0%, а спустя 1 месяц составил 16,1%, через 2 месяца – 14,5%, что было достоверно меньше, чем в группах, не получающих антибактериальные препараты. Во 2-й подгруппе этот показатель снизился в течение двух месяцев с 88,3% до 30,0% ( $P<0,05$ ), а в группе сравнения – с 84,6% до 33,8% ( $P<0,05$ ). Коэффициент корреляции снижения частоты болевых проявлений и потребления анальгетиков в подгруппах составлял от 0,9911 до 0,9997, что указывает на высокую созависимость этих переменных.

Частота потребления анальгетиков так же определялась типом болей. Более выраженное снижение потребности в назначении болеутоляющих средств отмечалось в 1-й подгруппе, у лиц с «язвенными» и фоновыми болями (через 2 мес. – 12,0% и 0% соответственно). Минимальные регрессия отмечалась при болях после еды (1 тип): в 1-й подгруппе – 21,4%; 2-й подгруппе – 35,7%; группе сравнения – 44,1%, что указывает на участие других механизмов формирования данных болевых проявлений, и, соответственно, требуют более дифференцированного подхода при назначении болеутоляющих средств. Эти предположения так же подтверждались динамикой других клинических проявлений

распространенного опухолевого процесса (меньшей регрессией, чем при 1 и 2 типах, чувства быстрого насыщения, дискомфорта, тяжести в эпигастральной области и др.).

В целом, полученная динамика уменьшения интенсивности боли сопровождалась обратным развитием многих других симптомов. Так, в структуре клинических проявлений одно из ведущих мест занимали чувство быстрого насыщения и анорексия. Наблюдения за пациентами показали, что регрессия болевого синдрома сопровождается уменьшением частоты этих признаков с высокой степенью корреляции ( $r=0,9066-0,9997$ ) во всех группах. Однако чувство быстрого насыщения на всех этапах наблюдения более значительно регрессировало в 1-й подгруппе (с 69,3% до 30,6%) на фоне комбинированного сопроводительного лечения, чем во 2-й подгруппе (с 73,3% до 41,7%) и группе сравнения (с 70,8% до 43,0%), получающих цитопротективный и антисекреторный препарат. Эти тенденции прослеживались и при анализе отдельных типов боли.

Признаки анорексии, напротив, проявляли зависимость от характера сопроводительной терапии только на первом этапе лечения, составляя на 10-е сутки в 1-й подгруппе 29,0% ( $P<0,05$ ), 2-й подгруппе – 40,0%, группе сравнения – 44,8%. В последующем эти показатели практически сравнялись, регистрируясь в отдельных подгруппах от 29,0 до 36,7% случаев. Выявленная более выраженная регрессия анорексии в 1-й подгруппе в течение периода эрадикационной терапии может свидетельствовать об участии *Helicobacter pylori* в формировании этого симптома.

Динамическое наблюдение так же показало, что достаточная эффективность контроля боли, уменьшение явлений диспепсии и других негативных соматических проявлений основного заболевания, способствует снижению частоты инсомний и увеличению длительности ночного сна. При этом максимальные показатели обратной корреляционной зависимости ( $r= - 0,9796$ ) регистрировались в 1-й подгруппе при «язвенном» типе боли, для которых были характерны ночные боли и высокая частота инсомний.

Средняя длительность ночного сна у этих пациентов достоверно увеличилась ( $P<0,05$ ) с  $5,3\pm 0,39$  до  $8,9\pm 0,28$  часа на 10 сутки, с некоторым последующим снижением до  $8,6\pm 0,30$  часа спустя 1 месяц и  $8,1\pm 0,22$  часа через 2 месяца. При болях 1 и 3 типа прослеживались однонаправленные положительные изменения. Максимальный рост с некоторым превышением показателей длительности сна, наблюдаемый в течение первых 10 дней, можно объяснить уменьшением болевой нагрузки пациентов. В последующие недели коррекция длительности ночного сна уже определялась физиологическими потребностями. В целом, в 1-й подгруппе число жалоб на нарушения сна из-за болевых проявлений за весь исследуемый период снизилось с 80,6% до 5,0%. Средние показатели во 2-й подгруппе и группе сравнения были соотносимы с 1-й подгруппой и достоверно не различались. Частота инсомний во 2-й подгруппе снизилась с 76,7% до 6,7%, а в группе сравнения – с 75,0% до 9,2 ( $P>0,05$ ).

Нормализация сна, контролирование болевого синдрома сопровождалась у многих больных не только редукцией основных диспепсических жалоб, но и снижением тяжести

астенических расстройств, повышением уровня физической активности, улучшением настроения, желанием продолжить лечение.

Оценка эффективности противоболевой терапии, проведенная спустя 2 месяца, показала, что практически полный контроль боли наблюдался у подавляющего большинства пациентов: 1-я подгруппа – 95,2% (n=59); 2-я подгруппа – 95,0% (n=57); группа сравнения – 93,8% (n=61). Однако, в основе достижения таких результатов лежали различные подходы к лекарственной терапии. В 1-й подгруппе снижение частоты и выраженности болевых проявлений было обусловлено преимущественно применением сопроводительных средств, направленных на повышение цитопротективных эндогастральных механизмов и эрадикационный эффект. В группах больных, получающих ограниченный объем сопроводительной терапии (препараты висмута, фамотидина), достаточный контроль боли требовал достоверно более частого приема анальгетиков.

Как показали наблюдения, повышение эффективности лечения болевого синдрома у больных раком желудка возможно при комплексном использовании цитопротективных, антисекреторных и антибактериальных средств. Применение поликомпонентной сопроводительной терапии, помимо повышения эффективности контроля боли и снижения потребности в анальгетиках, так же способствует уменьшению инфекционной нагрузки и достижению достоверно более частого эрадикационного эффекта. Частота эрадикации *Helicobacter pylori* спустя 2 месяца от начала терапии у больных 1-й подгруппы составила 66,7%, а во 2-й подгруппе – лишь 12,8%.

Интегральный показатель качества жизни, оцениваемый в этот период, так же показал преимущества поликомпонентной терапии: средний балл повысился в 1-й группе – с 23,7±4,9 до 67,7±5,2; во второй – с 23,7±4,9 до 53,7±4,8; группе сравнения – с 26,1±5,6 до 55,1±4,9 балла; P>0,05.

Таким образом, приведенные выше данные комплексного обследования и динамического наблюдения пациентов подтверждают важность дифференцированного подхода к коррекции хронического болевого синдрома.

## ВЫВОДЫ

1. Патогномоничным признаком в структуре клинических проявлений у первичных больных распространенным раком желудка является хронический болевой синдром различной степени выраженности, связанный с патологическими процессами, локализованными непосредственно в желудке (91,1%). Чаще он ассоциирован с инфицированностью *Helicobacter pylori*.

2. В структуре хронического болевого синдрома у больных распространенным раком желудка клинически выделено 4 основных типа: боль после еды (44,4%), «язвенная боль» (38,9%), фоновая (постоянная) боль (13,5%) и периодическая боль (3,2%). Боль после еды достоверно чаще ассоциируются с язвенно-инфильтративным ростом опухоли (39,3%; P<0,05), располагающейся преимущественно в средней (37,5%) и верхней (25,0%; P<0,05) трети желудка. Для «блюдеобразного» рака ха-

рактерна «язвенная» боль (87,8%;  $P < 0,05$ ), с более частой локализацией в нижней (51,0%) и средней трети (42,9%). Периодические и фоновые боли чаще формируются при язвенной форме рака (75,0% и 66,7% соответственно). Зависимости этих показателей от присутствия *Helicobacter pylori* и гистологической формы опухоли не выявляется.

3. Наличие инфицирования *Helicobacter Pylori* у больных распространенным раком желудка, подтвержденное лабораторными методами, выявлено в 76,8% случаев. У больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, формирование болевого синдрома достоверно чаще происходит на фоне атрофических изменений и пониженной секреторной активности слизистой желудка (77,8%;  $P < 0,05$ ), что определяется более частой ( $P < 0,05$ ) хронической патологией желудочно-кишечного тракта у этих пациентов (атрофический гастрит - 84,9%; язвенная болезнь желудка – 27,0% и др.). Это свидетельствует о системном снижении активности эндогастральных цитопротективных механизмов слизистой оболочки у данной категории больных и необходимости их коррекции.

4. Низкая эффективность традиционной терапии хронического болевого синдрома у большинства (89,7%) пациентов с распространенным раком желудка обусловлена преимущественным использованием анальгетиков, без дополнительного применения сопроводительных средств, воздействующих на ведущие патогенетические звенья формирования болевого синдрома.

5. Системное применение поликомпонентной терапии сопровождения, включающей цитопротективные, антисекреторные и антибактериальные средства у больных распространенным раком желудка, инфицированных *Helicobacter pylori*, достоверно уменьшило частоту и выраженность болевых проявлений (30,6%;  $P < 0,05$ ), снизило потребность в приеме болеутоляющих средств (14,5%;  $P < 0,05$ ), а так же повысило качество жизни пациентов (67,7±5,2 балла).

6. Проведение поликомпонентной сопроводительной терапии хронического болевого синдрома у больных распространенным раком желудка, инфицированных *Helicobacter pylori*, привело к снижению затрат на лекарственное обеспечение на 42,3% (в 1-й подгруппе относительно 2-й подгруппы).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью повышения эффективности лечения в состав комплексного обследования первичных больных раком желудка необходимо включать методы, направленные на выявление *Helicobacter pylori*, а так же состояние секреторной активности слизистой.

2. При диагностике и дифференциальной диагностике хронического болевого синдрома при распространенном раке желудка целесообразно выделять тип болевых проявлений.

3. Разработка индивидуальной программы системной фармакотерапии хронической боли у больных распространенным раком желудка должна проводиться с учетом типа боли, а так же ведущих эндогастральных патогенетических звеньев их формирования.

4. Применение болеутоляющих средств у больных распространенным раком желудка должно определяться индивидуально, с обязательным назначением сопроводительных средств (антисекреторные, цитопротективные препараты и др.).

5. У больных распространенным раком желудка, инфицированных *Helicobacter pylori*, необходим полный курс поликомпонентной сопроводительной терапии с назначением антибактериальных средств.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Прохорченко, А.В. Злокачественные новообразования в Тюменской области / А.В. Прохорченко // Академический журнал Западной Сибири. – 2005. - № 3. – С. 45-46.
2. **Зотов, П.Б. Оптимизация специального лечения больных раком желудка / П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. - № 1. – С. 62.**
3. Зотов, П.Б. К вопросу оптимизации специального лечения больных раком желудка / П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко, Е.В. Филоненко // Академический журнал Западной Сибири. – 2005. - № 4. – С. 13-14.
4. Зотов, П.Б. Некоторые эпидемиологические аспекты рака желудка / П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко, Е.В. Филоненко // Тюменский медицинский журнал. – 2005. - № 5. – С. 25-26.
5. Зотов, П.Б. Антихеликобактерная терапия при раке желудка / П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко // Лечение рака в XXI веке. – Вып.2. – Челябинск: Иероглиф, 2006. – С. 37.
6. Грачев, А.А. Направления поддерживающей фармакотерапии при раке желудка / А.А. Грачев, И.Н. Попов, О.В. Сбродов, А.З. Мякишев, А.В. Прохорченко // Академический журнал Западной Сибири. – 2006. - № 5. – С. 65.
7. Прохорченко, А.В. Роль анемии в лечении злокачественных опухолей / А.В. Прохорченко // Академический журнал Западной Сибири. – 2006. - № 5. – С. 99-100.
8. **Прохорченко, А.В. Оптимизация паллиативного лечения больных распространенным раком желудка / А.В. Прохорченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. - № 1. – С. 97-98.**
9. Прохорченко, А.В. Одно из направлений поддерживающей терапии при раке желудка / А.В. Прохорченко // Тюменский медицинский журнал. – 2008. - № 3-4. – С. 101-102.
10. Прохорченко, А.В. Поддерживающая терапия при раке желудка, ассоциированного с *H. Pylori* / А.В. Прохорченко // Клинические наблюдения интернов и ординаторов / сб. материалов VI научно-практической конференции. Тюмень: «Печатник», 2009. – С. 120.
11. Прохорченко, А.В. Эффективность эрадикационной терапии у больных раком желудка, ассоциированного с *H. Pylori* / А.В. Прохорченко, П.Б. Зотов, Ю.П. Елишева, О.В. Сбродов, А.Н. Роговских, Л.В. Дорогина // Тюменский медицинский журнал. – 2009. - №3-4. - С.101.
12. Зотов, П.Б. Гастралгия при раке желудка: клинико-патогенетические аспекты. Обзор / П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко, С.А. Ральченко // Тюменский медицинский журнал. – 2010. -№3-4. – С. 56-65.
13. **Прохорченко, А.В. Болевые синдромы у больных распространенным раком желудка / А.В. Прохорченко // Креативная хирургия и онкология. – 2011. - № 3. – С. 56-60.**

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)