ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ЮРЬЕВ
Евгений Юрьевич

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

3.1.28 – гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Ханевич Михаил Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор

Романенко Николай Александрович
доктор медицинских наук

Санкт–Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 13

1.1 Особенности патогенеза анемии у больных раком желудка 15

1.1.1 Противоопухолевая терапия в развитии анемии 16

1.1.2 Влияние провоспалительных цитокинов на развитие анемии .. 17

1.1.3 Нарушение кинетики железа 17

1.1.4 Роль эритропоэтина в генезе анемии 19

1.1.5 Кровотечение как причина анемии при раке желудка 21

1.1.6 Другие причины анемии при раке желудка 22

1.2 Классификация анемии 23

1.3 Методы коррекции анемии 25

1.3.1 Применение эритроцитсодержащих компонентов крови 25

1.3.2 Препараты железа в лечении анемии 30

1.3.3 Применение эритропоэтинов в лечении анемии 32

1.4 Особенности клинической картины рака желудка 35

1.5 Подходы к лечению резектабельного рака желудка 38

1.6 Резюме 39

Глава 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

2.1 Клиническая характеристика больных 41

2.2 Характеристика контрольной группы 48

2.3 Методы обследования больных 48

2.3.1 Лабораторные методы 49

2.3.2 Эндоскопическое исследование 52

2.3.3 Гистологическое исследование 54

2.3.4 Рентгенологическое исследование 56
2.3.5 Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, малого таза 57
2.3.6 Диагностическая лапароскопия 58
2.4 Особенности хирургического лечения рака желудка 58
2.5 Оценка интраоперационной кровопотери 60
2.6 Статистическая обработка данных 60

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 62
3.1 Изучение основных причин развития анемии у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии 62
3.1.1 Изучение роли продукции эндогенного эритропоэтина в развитии анемии у больных раком желудка 62
3.1.2 Роль дефицита железа у больных раком желудка 65
3.1.3 Исследование содержания провоспалительных цитокинов у больных раком желудка после проведенной неоадьювантной химиотерапии 69
3.1.4 Изучение влияния гепсидина на развитие анемии у больных раком желудка получивших неоадъювантную химиотерапию 71
3.2 Эффективность коррекции анемии у больных раком желудка в предоперационном периоде 73
3.2.1 Характеристика пациентов, требующих коррекции анемии в предоперационном периоде 73
3.2.2 Коррекция анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии при помощи эритропоэтинов и препаратов железа 75
3.2.3 Предоперационная коррекция анемии с помощью трансфузий у больных раком желудка после проведенной химиотерапии 79

3.2.4 Сравнение эффективности заместительной и патогенетической коррекции анемии при раке желудка после неоадъювантной химиотерапии в предоперационном периоде 81

3.3 Сравнительный анализ послеоперационных осложнений у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии и предоперационной коррекции анемии 85

3.3.1 Анализ видов радикальных оперативных вмешательств у пациентов с раком желудка 85

3.3.2 Анализ объема интраоперационной кровопотери при различных вариантах хирургического вмешательства..... 86

3.3.3 Анализ постоперационных осложнений у больных раком желудка, получивших коррекцию анемии 88

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 104

ВЫВОДЫ 112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 115

ПРИЛОЖЕНИЕ 137

Приложение А (справочное). Патент № 2759044..... 137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Анемия у больных онкологическими заболеваниями ухудшает прогноз, снижает выживаемость. На амбулаторном этапе её выявляют у 40% первичных пациентов со злокачественными опухолями, а у больных, получающих химиотерапию (ХТ), её частота значительно увеличивается, что осложняет течение онкологического заболевания [56, 98].

У больных с солидными опухолями патогенез анемии может быть обусловлен совокупностью различных факторов: угнетением эритропоэза провоспалительными цитокинами в период высокой активности опухоли, недостаточной продукцией эритропоэтина, развитием дефицита железа (как абсолютного, так и функционального), опухолевым поражением костного мозга (в запущенной стадии), токсическим эффектом химиотерапии, гемолизом, а также кровопотерей из распадающейся опухоли [70].

Клиническая симптоматика анемии при онкологических болезнях может быть выраженной, что влияет на качество жизни и адаптацию больных в социальных и семейных условиях [29].

Одним из часто встречаемых злокачественных новообразований, сопровождающихся анемией является рак желудка. Хотя в целом удельный вес больных раком желудка имеет тенденцию к снижению, все же заболеваемость этой нозологией остается высокой. В структуре онкологической патологии в России у мужского населения различные варианты рака желудка занимают 4-е, у женского – 5-е место, а в структуре смертности у обоих полов – 3-е место [80]. Своевременное выполнение периоперационной химиотерапии и радикальное хирургическое лечение увеличивает выживаемость больных раком желудка [174, 181]. Наличие анемического синдрома часто препятствует началу проведения системной противоопухолевой терапии, в том числе у пациентов,

планируемых для хирургического лечения, и сказывается на их выживаемости [46, 72]. Поэтому у данной категории больных очень важна своевременная коррекция анемии. Однако в настоящее время механизмы развития анемии у больных раком желудка недостаточно освящены в литературе. Их детальное изучение даст возможность для повышения эффективности коррегирующей терапии.

Обычным способом коррекции анемического синдрома в предоперационном периоде у больных раком желудка является трансфузия эритроцитсодержащих компонентов [1, 25, 58]. Переливание донорских эритроцитов быстро повышает уровень гемоглобина, но существует и риск посттрансфузионных осложнений, таких как: передача трансмиссивных инфекций, тромбозы, аллоиммунизация, развитие гемолитических реакций и др. Кроме того, есть данные о повышенном риске развития как воспалительных, гнойных, так и сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде, что требует дифференцированного подхода к применению донорских эритроцитсодержащих компонентов и поиска альтернативных безопасных способов восполнения кровопотери [39, 153]. В тоже время гемотрансфузии должны выполняться только для предотвращения угрожающих жизни осложнений, которые не подлежат коррекции патогенетическими методами [172].

Другим видом коррекции анемии является использование препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина. Особая ценность этого метода лечения заключается в возможности применения его не только для лечения, но и для профилактики прогрессирования анемии, особенно тем больным, которые получают химиотерапию, обладающую токсическим воздействием на гемопоэз [1, 66, 162, 187].

В настоящее время недостаточно изучены наиболее частые причины развития анемии при раке желудка, выявление которых позволит разработать эффективный метод коррекции анемии у больных раком желудка, в том числе в предоперационном периоде после неоадъювантной химиотерапии. В имеющейся литературе данные об эффективности применения препаратов эритропоэтина

и внутривенного железа у больных раком желудка трактуются неоднозначно [43, 179, 182, 185, 190]. Особенно это актуально для больных, которым планируется после неоадъювантной химиотерапии выполнение радикальной хирургической операции. Однако не ясно каким категориям больных показан данный вид коррекции анемии. Вместе с тем не разработан эффективный алгоритм коррекции анемии с использованием препаратов внутривенного железа и эритропоэтина для этих пациентов.

Таким образом, несмотря на имеющиеся успехи по изучению патогенеза и терапии анемического синдрома у больных раком желудка, выяснение ведущих механизмов развития анемии, разработка и внедрение в клиническую практику эффективного алгоритма коррекции анемии даст возможность не допустить прогрессии анемии, проводить своевременное комплексное лечение больных раком желудка.

Изложенное выше позволяет определить цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы исследования

Множественное число научных работ направлено на исследование патогенеза анемии и разработку методов ее коррекции у пациентов со злокачественной карциномой желудка. Однако в литературе не описан эффективный алгоритм коррекции анемического синдрома с использованием препаратов внутривенного железа и эритропоэтинов для больных раком желудка. У данной категории недостаточно изучены причины анемии в предоперационном периоде и методы коррекции, что подтверждает необходимость дополнительных научных исследований. Выше сказанное требует дальнейшего изучения, что и явилось предметом данного исследования.

Цель исследования

Выявить основные причины развития анемии у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии и разработать эффективный алгоритм предоперационной ее коррекции.

Задачи исследования

1. Выявить ведущие механизмы развития анемии у больных раком желудка.
2. Изучить влияние провоспалительных цитокинов и гепсидина на развитие анемии у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии.
3. Оценить эффективность препаратов рекомбинантного эритропоэтина и парентерального железа и разработать эффективный алгоритм для коррекции анемии в предоперационном периоде.
4. Провести анализ и сравнить частоту послеоперационных осложнений у больных, получавших заместительную (трансфузии эритроцитов) и патогенетическую терапию (эритропоэтин и препараты парентерального железа).

Научная новизна исследования

В результате комплексного обследования установлены главные механизмы развития анемии у больных раком желудка, среди которых основную роль играет дефицит железа в организме, обусловленный хронической кровопотерей из опухоли, низким уровнем эндогенного эритропоэтина.

Впервые показана эффективность железа олигоизомальтозата для коррекции анемии у больных раком желудка в предоперационном периоде после неоадъювантной химиотерапии.

Впервые выявлено, что высокая эффективность препаратов эритропоэтина у больных раком желудка обусловлена невысокой выработкой цитокинов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон-γ, ФНО-α), гепсидина и низким содержанием эритропоэтина.

Впервые показана эффективность сочетанного применения препаратов парентерального железа и рекомбинантного эритропоэтина у больных раком желудка в предоперационном периоде, получивших неоадъювантную химиотерапию.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установленная причинно-следственная связь возникновения анемии с дефицитом железа и эндогенного эритропоэтина у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии позволила выдвинуть предположение о целесообразности параллельного назначения препаратов железа для внутривенного применения и рекомбинантного эритропоэтина.

Показана высокая эффективность использования препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина для коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка, получивших неоадъювантную химиотерапию.

Проведённый сравнительный анализ коррекции анемии с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов в сочетании с железом для парентерального применения и трансфузий эритроцитов позволил показать сопоставимую эффективность. Однако в ходе дальнейшего наблюдения выявлено более частое возникновение послеперационных осложнений (преимущественно нехирургического характера) у пациентов, получавших до хирургического лечения трансфузии донорских эритроцитов.

Разработан эффективный алгоритм предоперационной коррекции анемии больным раком желудка, который позволяет избежать или уменьшить объем трансфузий эритроцитов в периоперационом периоде.

Внедрён способ коррекции анемии у больных раком желудка в клиническую практику онкологического стационара, гематологического и онкологических отделений поликлиники. Результаты выполненной научной работы используются при обучении клинических ординаторов и практических врачей на курсах усовершенствования.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в дизайне проспективного и ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, страдающих раком желудка при репрезентативной выборке за исследуемый период. Проводилось обследование

больных с последующим выбором тактики лечения у разных возрастных групп. Были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущими причинами развития анемии у больных раком желудка является дефицит железа, обусловленный хроническим кровотечением, и снижением продукции эндогенного эритропоэтина.
2. Применение препаратов железа для внутривенного применения и рекомбинантного эритропоэтина для коррекции анемии у больных раком желудка в предоперационном периоде демонстрирует высокую их эффективность, что позволяет у большинства пациентов отказаться от трансфузий эритроцитов.
3. Коррекция анемии с использованием препаратов железа и эритропоэтинов у больных раком желудка, в предоперационном периоде характеризуется удовлетворительными непосредственными результатами, с меньшим количеством послеоперационных сердечно-сосудистых, воспалительных и гнойных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется объемом проведенного обследования 103 больных раком желудка, 21 здоровых и 15 лиц с постгеморрагической анемией без злокачественной опухоли для контроля репрезентативной выборки с использованием достоверных объективных методов исследования, качеством проведенных лабораторных анализов, а также использованием современных методов статистической обработки данных и математического моделирования на основании однофакторного и регрессионного анализа.

Материалы, основные положения и результаты диссертации были представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 85-летию ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, 2017); на «Хирургическом обществе Пирогова» (Санкт-Петербург, 2017); XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017); IV Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2017); III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт Петербург, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных» (Санкт-Петербург, 2018); 30-м Всемирном конгрессе Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов – IASGO (Москва, 2018); на конгрессе European Hematology Association 25(EHA 25) VIRTUAL, в 2021 г.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу клинико-диагностических отделений ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», онкохирургических отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городского Клинического Онкологического Диспансера», в обучении слушателей кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.

Публикации

Получен патент № 2759044 «Способ коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка» (приложение А). По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора

Автором выполнен анализ литературы, выявлена актуальность исследования, сформулирована его цель и определены задачи и оптимальные пути достижения поставленной цели. Диссертантом проведен сбор информации из медицинской документации пациентов, выполнены лабораторные исследования. Выполнен анализ полученных данных, статистическая обработка результатов и интерпретация полученной информации. В результате проведенной работы диссертантом сформулированы основные положения, выносимые на защиту выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста и содержит 25 рисунков и 20 таблиц. Структура диссертации включает в себя введение, обзор литературы, подробную характеристику исследуемых групп и методов проведенных исследований, собственные результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию. Список литературы содержит 95 отечественных и 108 зарубежных источников.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анеми́я (синоним – малокровие) патологический клинико-гематологический синдром, который сопровождается уменьшением содержания гемоглобина и эритроцитов в циркулирующей крови и характеризуется нарушением транспорта кислорода и развитием гипоксии [25]. У больных онкологическими заболеваниями её выявляют на амбулаторном этапе у 40% первичных пациентов с злокачественными опухолями, а у пациентов, получающих химиотерапию, её частота возрастает. Анемия не является заболеванием, она проявляется как синдром, сопутствующий целому ряду болезней и патологий, которые могут быть либо связаны с первичным поражением системы крови (костного мозга), либо не зависеть от него. Анемия осложняет течение онкологического заболевания и значительно ухудшает прогноз [56, 98].

у онкологических больных патогенез анемии может быть обусловлен совокупностью различных факторов: угнетением эритропоэза провоспалительными цитокинами, недостаточной продукцией эритропоэтина, развитием дефицита железа (абсолютного и/или функционального), опухолевым поражением костного мозга (в запущенной стадии), токсическим эффектом химиотерапии, хроническим гемолизом, а также кровопотерей из распадающейся опухоли [70].

Среди клинических симптомов анемии у больных при онкологических заболеваниях наиболее часто встречаются: головная боль, головокружение; шум или звон в ушах; усиленное сердцебиение, одышка, понижение мышечного тонуса, сухость, шелушение и бледность кожи, раздражительность, общая слабость, сонливость. Такие симптомы влияют на качество жизни, а кроме того,

наличие анемии часто ведет к отсрочке хирургического и химиотерапевтического лечения, что может быть причиной низкой эффективности проводимого лечения, влекущей за собой снижение выживаемости [29].

Одним из часто встречаемых злокачественных новообразований, сопровождающихся анемией, является рак желудка (РЖ). Несмотря на снижение в последние годы удельного веса больных раком желудка, заболеваемость этой нозологией остается высокой. В Российской Федерации в структуре онкологической патологии на 2016 год у мужчин рак желудка занимает 4-е, у женщин – 5-е место, а в структуре смертности у обоих полов – 3-е место [80].

Несмотря на развитие современной онкологии, модернизацию медицинских технологий рак желудка относится к опухолям с высоким уровнем летальности, основной причиной которой является диагностика заболевания на поздних стадиях [118]. Удельный вес взятых на учет больных с I-II стадией рака желудка не превышает 25,3%, в то время как более чем у 70% больных – диагностируется на III-IV стадии [115]. Кроме того, преобладают агрессивные гистологические варианты опухоли (низкодифференцированная, перстневидноклеточная и муцинозная аденокарциномы), характеризующиеся ранней лимфогенной и перитонеальной диссеминацией. Тем не менее своевременное комплексное лечение улучшает выживаемость этих пациентов. Однако наличие анемии у данной категории пациентов иногда существенно задерживает проведение хирургического или химиотерапевтического лечения.

Хирургический метод был и остается до настоящего времени основным в лечении больных раком желудка [46, 72, 174, 181]. Худший прогноз у пациентов с раком желудка связан с преобладанием у них опухолей с поздними стадиями и наличием выраженной патологии со стороны жизненно важных органов и систем организма, что особенно характерно для старшей возрастной категории [202]. По данным В.Д. Чхиквадзе с соавт. (2005), возраст старше 60 лет констатирован у 81,3% больных раком желудка, у 47,5% – свыше 70 лет. Именно для этой категории пациентов характерно наличие анемии и выраженной сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. При этом механизм

развития декомпенсации кровообращения у больных раком желудка в периоперационном периоде может быть обусловлен анемией. Считается, что интраоперационный и послеоперационный дисбаланс между потреблением и доставкой кислорода может стать причиной острой ишемии миокарда у больных во время и после хирургического вмешательства. Причиной такого дисбаланса часто является предоперационная и интраоперационная анемия, которая способствует увеличению выброса в кровоток катехоламинов, приводя к повышению частоты сердечных сокращений, увеличению потребности и уменьшению доставки кислорода к миокарду [40].

Адекватная коррекция анемии и профилактика её прогрессирования, основанная на выявлении механизмов её развития, а также использовании патогенетической терапии помогает существенно улучшить прогноз заболевания. Это делает актуальным разработку эффективного алгоритма коррекции анемии у больных раком желудка в предоперационном периоде.

1.1 Особенности патогенеза анемии у больных раком желудка

Согласно данным литературы патогенез анемии у больных раком желудка обусловлен сочетанием ряда причин, а именно: а) геморрагический синдром; б) супрессивное воздействие на эритрон цитокинов воспаления, приводящее к снижению чувствительности эритропоэтиновых рецепторов (ЭР) к эндогенному эритропоэтину (ЭЭ); в) повышение продукции гепсидина – основного регулятора железа, с развитием перераспределительного железодефицита; г) нарушение питания; д) снижение выработки эндогенного эритропоэтина; е) химиотерапия, ж) метастазы в кости – опухолевая инфильтрация костного мозга злокачественными клетками [105, 111, 124, 135, 151].

Необходимо отметить, что у одного пациента влияют на развитие анемии одни причины, у другого – иные. Для клинициста выявление ведущей причины

патогенеза играет важную роль, поскольку даёт возможность следовать оптимальной тактике борьбы с анемией.

1.1.1 Противоопухолевая терапия в развитии анемии

Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день периоперационная химиотерапия рака желудка является неотъемлемой частью комплексного лечения, и показана при злокачественных новообразованиях более Ia стадии по классификации TNM, т.е. при распространении опухоли на мышечный слой желудка. Наиболее часто используемой программой выбора является режим химиотерапии FLOT (5-фторурацил, кальция фолинат, оксалиплатин, доцетаксел); 4 курса предоперационно, затем – операция через 4-6 недель после окончания четвертого курса и через 8-12 недель после операции следует проведение еще 4-х курсов в том же режиме вне зависимости от лечебного патоморфоза опухоли [55]. Однако химиотерапия снижает уровень гемоглобина крови вследствие миелосупрессивного действия на костный мозг и уменьшения выработки эндогенного эритропоэтина за счет токсического действия химиопрепаратов на интерстиций почек. Нередко после проведения химиотерапии у больных имеется мышечная слабость, излишняя усталость, головные боли, бессонница, головокружение, снижение аппетита, тошнота и рвота, что приводит к алиментарной недостаточности (витаминов, аминокислот, железа) и усугублению анемии [70].

1.1.2 Влияние провоспалительных цитокинов на развитие анемии

Инфекционные агенты, опухолевые клетки, образующиеся в течении заболевания, активизируют иммунную систему, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли (ФНО-α), липополисахарида, интерферона-γ, интерлейкина (ИЛ) -1 и ИЛ-6 в крови и тканях. Липополисахарид и ИЛ-6 стимулируют выработку в печени и в тубулярной системе почек белка острой фазы воспаления – гепсидина, избыточная продукция которого тормозит всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) [33]. Одновременно цитокины воспаления индуцируют синтез ферритина и стимулируют процессы накопления и сохранения железа внутри макрофагов. Эти процессы приводят к снижению концентрации сывороточного железа, что создает дефицит железа для эритроидных клеток [136]. Кроме того, медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцита в периферической крови со 120 до 90-60 дней, так, например под влиянием ФНО-α активируется макрофагальный фагоцитоз, что приводит к разрушению «стареющих» эритроцитов [33]. Помимо этого, такие цитокины как ФНО-α и интерферон-γ приводят к снижению синтеза эритропоэтина в почках и оказывают прямое ингибирующее действие на дифференциацию и пролиферацию эритроидных клеток-предшественников [47].

1.1.3 Нарушение кинетики железа

Распределение железа в клетки системы макрофагов, активирующееся в процессе роста опухоли, является одним из основных патогенетических механизмов развития анемии у больных с опухолями желудка [26]. Железо, которое поступает в организм, а также высвобождается из эритроцитов,

переходит в депо: в виде ферритина и накоплений в макрофагах. Однако перенос железа из клеточного ферритина к трансферрину нарушен, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Возникает функциональный или перераспределительный дефицит железа вследствие блокады освобождения и накопления железа в тканевых макрофагах, приводящий к снижению доставки его к эритрокариоцитам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии [41]. Считается, что определяющую роль в механизме вовлечения эритрона в патологический процесс у больных играют нарушения структуры мембран и метаболизма клеток красной крови [33]. Исследование, проведенное Е.А. Степовой, коллективом авторов, выявило выраженное снижение среднего уровня сульфидгидрильных групп и концентрации липопротеинов в циркулирующих эритроцитах у больных раком желудка с анемией по сравнению с контрольной группой (здоровых) [47]. Дефицит железа, по результатам исследования M. Aapro, у пациентов онкологическими заболеваниями констатируется от 30 до 65%, у большинства из них при этом определяется анемия [99, 178]. При опухолях желудка содержание железа часто может снижаться уже на ранних стадиях заболевания [129, 159]. Падение концентрации железа в крови выявляется при язвенной болезни с низкой кислотностью желудочного сока, анацидном гастрите, который считают предраковым заболеванием желудка. Причиной дефицита железа у больных раком желудка может быть также увеличение секреции гепсидина. Гепсидин это гормон, продуцирующийся печенью, который, взаимодействуя с ферропортином (протеином, выполняющим транспорт железа из энтероцита в сосудистое русло) угнетает транспорт железа в кишке и его высвобождение из макрофагов и депо, приводя к перераспределительному (функциональному) дефициту Fe и развитию анемии [178, 203].

У больных раком желудка частота выявления дефицита железа достигает 45% [139]. Так в работе H. Ludwig et al. было выявлено, что железодефицит не только приводит к снижению показателей красной крови, но и может приводить к отягощению общесоматического статуса [139]. В дополнение к вышесказанному,

в ряде исследований показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью восполнение дефицита железа приводило к улучшению качества жизни и значительному увеличению толерантности к нагрузке [48, 128].

Важно подчеркнуть, что у онкологических больных при диагностике железодефицитной анемии, согласно National Comprehensive Cancer Network (2017), абсолютный дефицит железа выявляется при снижении уровня ферритина менее 30 нг/мл и степени насыщения трансферрина менее 15%. При более высоком уровне ферритина (но менее 800 нг/мл) и снижении степени насыщения трансферрина менее 20% следует предполагать наличие функционального дефицита железа у больного [113, 158, 164].

1.1.4 Роль эритропоэтина в генезе анемии

Известно, что эритропоэтин является регулятором эритропоэза, а его недостаточный синтез может привести к анемии у онкологических пациентов. Продукция эритропоэтина зависит от парциального давления кислорода в паренхиме почек и печени и с его уменьшением в тканях повышается экспрессия HIF-1α (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа), которая приводит к активизации гена эритропоэтина с последующим синтезом РНК и образованием эритропоэтина. Важным фактором также является то, что субъединица HIF-1α уравновешивает экспрессию генов, влияющих на выработку гормона Гепсидина. При повышении уровня HIF-1α уменьшается продукция гепсидина в печени и снижается его концентрации в периферической крови, что способствует выходу Fe(III) из депо и повышению всасывания в кишечнике. Таким образом снижение парциального давления кислорода в крови и тканях любого генеза (в том числе при гемолизе, массивной кровопотере, легочной или сердечной недостаточности) сопровождается повышением уровня эритропоэтина в крови. Рост уровня ЭПО – это адаптивный механизм при гипоксии, который и приводит к усилению,

пролиферации и дифференцировке эритроидного ростка кроветворения с увеличением числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Так, если в норме содержание эритропоэтина в крови не превышает 35 мМЕ/мл (4,1-35,0 мМЕ/мл), то при анемии с уровнем гемоглобина 85 г/л, концентрация ЭЭ должна составлять 100 мМЕ/мл [9, 13, 71].

Однако у онкологических больных обратная зависимость повышения концентрации уровня эритропоэтина от содержания гемоглобина в крови характерна не всегда. Нередко для данной категории пациентов при анемии уровень эритропоэтина может находиться в пределах нормы или незначительно повышаться, но недостаточно для стимулирования эритроидного ростка кроветворения при данной степени тяжести анемии. Согласно данным литературы недостаточное повышение концентрации эритропоэтина выявлялось у 58,3% больных злокачественными заболеваниями лимфатической ткани, что привело к анемии [9]. Причинным фактором, негативно влияющим на синтез эритропоэтина является высокая экспрессия цитокинов воспаления как ответ иммунной системы на злокачественную опухоль, а также токсическое действие химиопрепаратов, применяемых для лечения основного опухолевого заболевания.

Тем не менее у больных онкологическими заболеваниями нередко выявляется и повышенная концентрация эритропоэтина в крови, хотя уровень гемоглобина низкий, что было показано в работе С.С. Бессмельцева и соавторов у пациентов лимфопролиферативными заболеваниями – высокое содержание ЭЭ было выявлено у 42% пациентов [9]. Такая ситуация показывает, что синтез эндогенного ЭПО увеличивается вследствие на гипоксии почек, из-за возникшего анемического синдрома, а росток эритропоэза настолько угнетен, что не отвечает на собственный эритропоэтин даже в высокой концентрации. В этой ситуации развитие анемии может быть обусловлено низкой чувствительностью эритропоэтиновых рецепторов к эритропоэтину [9, 71].

1.1.5 Кровотечение как причина анемии при раке желудка

Кровотечения из опухоли, приводящие к стойкой анемии констатируют у 23,4% больных раком желудка [55]. Отягчающими факторами рака желудка является не только ранняя перитонеальная и лимфогенная диссеминация, но и местное распространение с вовлечением в опухоль окружающих органов и тканей. Прорастание раковой опухоли в стенку желудка зачастую приводит к ее некрозу и аррозии крупного питающего стенку сосуда, что создает условия для кровотечения. Кровотечение возникает в результате, как правило, изъязвления или распада опухоли [11, 32, 44, 83, 153].

Манифестация рака желудка в виде объемного кровотечения и анемии, как правило, свидетельствует о поздних стадиях ракового процесса, протекающих с распадом опухоли и эррозией артерии желудка, что не представляет трудностей диагностики источника. Исключение составляют случаи язвенных форм рака желудка, в особенности его первично-язвенная форма, протекающая под маской язвенной болезни. Среди язвенных форм рака желудка различают первично-язвенную и инфильтративно-язвенную формы [38]. Первично-язвенный рак желудка отличается не только ранним изъязвлением, но и выраженным фибробластическим процессом, хроническими подкравливаниями из опухоли. Инфильтративно-язвенный рак представляет собой позднюю стадию роста эндофитного рака желудка. Обе эти формы при первичном эндоскопическом исследовании больных с желудочно-кишечным кровотечением часто маскируются под хроническую язву желудка [54].

Наиболее интенсивные кровотечения характерны для рака малой кривизны желудка, где проходят ветви левой желудочной артерии. В связи с кровопотерей у больных развивается картина острой анемии. При незначительных кровотечениях симптомы острой анемии выражены в большинстве случаев нечетко или могут отсутствовать. При выраженных кровотечениях, сопровождающихся рвотой, дегтеобразным стулом, больные жалуются на общую слабость, головокружение, наблюдаются бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек,

тахикардия и снижение уровня артериального давления и также пациенты нуждаются в активной хирургической тактике и трансфузионной терапии [17, 70, 91].

1.1.6 Другие причины анемии при раке желудка

Причиной B_{12} и фолиеводефицитного компонента анемии у больных раком желудка является не столько недостаточное поступление с пищей, сколько нарушение всасывания фолиевой кислоты, витамина B_{12}, а также их повышенная потребность [45]. Дефицит витамина B_{12} (кобаламина) обусловлен недостаточной выработкой внутреннего фактора Кастла (фермента, переводящего неактивную форму витамина B_{12} (поступающую с пищей) в активную (усвояемую) в париетальных клетках желудка.

При дефиците кобаламина, а также его кофермента – метилкобаламина, не происходит трансформации фолиевой кислоты в ее коферментную форму, без которой не возможен синтез одного из компонентов – тимидина, входящего в состав ДНК. Как результат, нарушается клеточное деление и прежде всего страдают активно пролиферирующие клетки кроветворной ткани. В костном мозге нарушается деление и созревание эритроцитов, при этом укорачивается продолжительность их жизни, а ретикулоциты могут даже отсутствовать. Угнетение кроветворения и гемолиз вызывают анемию, при которой появляются клетки крови с патологическими признаками: появляются ядерные предшественники эритроцитов – мегалобласты, а на фоне лечения – нормобласты, происходит увеличение количества мегалобластных полихроматофилов, затем резкое увеличение содержания ретикулоцитов – ретикулоцитарный криз (причем появляются они не только в костном мозге, но и в крови). Для диагностики B_{12} дефицитной анемии исследуют уровень этого витамина в сыворотке крови (норма 190-800 пг/мл), а в моче определяют наличие метилмалоновой кислоты

(токсичной для миелиновой оболочки нейронов), повышение уровня которой указывает на тканевой или клеточный дефицит B_{12}.

При выявлении в гемограмме гиперхромной (мегалобластной, макроцитарной) анемии с низким, реже – нормальным, содержанием ретикулоцитов при отсутствии изменений в количестве гранулоцитов и тромбоцитов следует подозревать дефицит фолиевой кислоты. Важно подчеркнуть, что запасов B_{12} у взрослого человека обычно хватает на 3-3,5 года, поэтому B_{12} дефицитная анемия при раках желудка наблюдается редко. В то же время запасов фолиевой кислоты в депо хватает лишь на 2-4 недели и при дефициците в продуктах или нарушении всасывания может развиться фолиево-дефицитная анемия, однако при дефиците фолиевой кислоты не встречается поражение нервной системы и ЖКТ. Выявление характерной картины мегалобластного кроветворения позволяет также с высокой вероятностью говорить о дефиците фолиевой кислоты. Решающий метод диагностики – определение фолиевой кислоты в периферической крови (норма 7-40 нмоль/л) [45, 158].

1.2 Классификация анемии

Для классификации анемии принято использовать принцип практической целесообразности. Сложившаяся клиническая практика соответствует классификации: анемии, обусловленные острой кровопотерей, анемии вследствие нарушения продукции эритроцитов (апластические), дефицитные (железодефицитные, мегалобластные, сидеробластные), хронического заболевания; анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов – (гемолитические) [79]. Анемия по клинической картине разделена на острую и хроническую. Острая – вследствие большой потери крови (больше 35% от объема циркулирующей крови (ОЦК) в за 1-2 часа или после острого гемолиза). Развитие хронической анемии происходит медленно, Хроническая анемия развивается постепенно в течение

нескольких недель, месяцев, а иногда и лет. При онкологическом заболевании может встречаться как хроническая, так и острая анемия.

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением. Слабая или легкая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжёлая анемия – концентрация Hb ниже 80 г/л. Согласно классификации CTCAE v 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) выделяют 5 степеней тяжести анемии (таблица 1) [64].

Таблица 1 – Классификация анемии по критериям CTCAE v 5.0

Степень тяжести	Уровень Hb (г/л)	Комментарии
1	100-119 г/ л	–
2	80-100 г/ л	–
3	<80 г/ л	Показана гемотрансфузия
4	<65 г/ л	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство
5	Смерть	–

В свою очередь, выявление больных раком желудка без лабораторно регистрируемых признаков анемии может быть объяснено высокими регенераторными возможностями красного ростка костного мозга [34, 147].

На основании показателей гемоглобина в крови, гематокрита, причин анемии и скорости падения гемоглобина врач определяет тактику коррекции анемического синдрома: заместительный – переливания донорских эритроцитов, наблюдение или патогенетический – лечение препаратами рекомбинантного ЭПО, железа для парентерального введения, витаминов (B_{12}, фолиевой кислоты), аминокислот, внутривенного иммуноглобулина и других.

1.3 Методы коррекции анемии

1.3.1 Применение эритроцитсодержащих компонентов крови

Значительную роль в коррекции анемии играет заместительная терапия эритроцитсодержащими компонентами крови, позволяющая в короткие сроки её корригировать. Но в последние годы взгляды на гемотрансфузию как на сравнительно безопасную процедуру изменились. Прежде всего это ассоциировано с риском возникновения иммунологической несовместимости [198]. В клинической практике исследование на совместимость крови донора и реципиента выполняется всего лишь по трем антигенным системам эритроцитов [72], которых на самом деле более 30, а кроме того, существуют антигенные системы тромбоцитов, лейкоцитов и плазмы. Не стоит также забывать, что трансфузия компонентов крови – это трансплантация чужеродной ткани с положительными и отрицательными последствиями.

Сохраняется также проблема инфицированности крови, которая из года в год остается на высоком уровне: риск заражения бактериями, вирусами гепатита В, С и другими гепатитами, ВИЧ, цитомегаловирусами, прионами, несмотря на высокотехнологичное тестирование крови донора. Трудности заключаются в том, что доноры могут быть заражены, находясь в «серонегативном окне», когда серодиагностика не может этого выявить: данный временной этап продолжается от 1-2 дней до 2-3 месяцев после инфицирования.

Еще одним доводом против гемотрансфузии является метаболическое несовершенство консервированных компонентов крови, особенно при длительных сроках хранения: повышается уровень плазменного калия, содержание свободного гемоглобина, увеличивается кислотность. Также несовершенство по функциональным показателям заключается в худшей способности эритроцитной взвеси после заготовки к переносу кислорода из-за уменьшения сродства гемоглобина к кислороду, ухудшения реологических свойств [61].

Согласно Приказу МЗ РФ от 22.10.2020 г. № 1138н «Об утверждении формы статистического учета и отчетности «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов и порядка ее заполнения», в настоящее время для коррекции анемии используются следующие гемокомпоненты: эритроцитная масса (ЭМ); эритроцитная взвесь, эритроцитная масса или взвесь, которая обеднена лейкоцитами и тромбоцитами; размороженная и отмытая эритроцитная масса или взвесь [29, 40, 72, 76, 93].

Эритроцитная масса является компонентом консервированной крови, включающим эритроциты (до 80%), плазму (20%) и небольшое количество других форменных элементов крови (тромбоциты, лейкоциты) с гематокритом 0,65-80%. Время возможного хранения эритроцитной массы составляет до 35 суток, за которые идет медленная куммуляция продуктов деградации клеток, активируется процесс старения эритроцитов, уменьшается концентрация аденозин-трифосфорной кислоты, что изменяет их деформируемость и эластичность в худшую сторону, возникают микроагрегаты. Консервирующий раствор «закисляется» из-за непрерывного накопления молочной кислоты. За время хранения эритроцитарной массы резко уменьшается количество, а через 15 дней исчезает из эритроцитов 2,3-дифосфоглицерат, отвечающий за сродство Hb к кислороду в процессе газообмена в легких [62, 81, 85, 136]. Эритроцитная масса предназначена для коррекции анемии у больных с нормоволемией, если требуется усиление кислородтранспортной функции и повышение количества эритроцитов. Если у больного нет на момент гемотрансфузии продолжающегося кровотечения или гемолиза, стандартная доза эритроцитов (350 мл) увеличивает содержание Hb в крови на 10-12 г/л [57].

Эритроцитарная взвесь – эритроцитарная масса, которая ресуспендирована в консервирующем растворе (или специальный консервант или 0,9% раствор хлорида натрия) с целью повышения функциональной полноценности эритроцитов и улучшения реологических свойств [17, 18, 21].

Эритроцитная масса (или взвесь), обедненная лейкоцитами и тромбоцитами является самой безопасной трансфузионной средой в отношении развития иммунных и неиммунных реакций у реципиента во время и после гемотранфузии [1, 2, 57]. Главное условие при использовании ЭМ, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, – наличие в 1 дозе менее 0,5-1×10^6 лейкоцитов. Для заготовки ЭМ, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами используются специальные лейкоцитные и тромбоцитные фильтры, позволяющие удалять из эритроцитной массы 95% клеток (лейкоцитов или тромбоцитов) [22, 35].

Следует добавить, что размороженная и отмытая эритроцитная масса является трансфузионной средой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Криоконсервированные эритроциты заготавливают, используя метод ускоренного замораживания при сверхнизких температурах (от -140 °С до -196 °С) и пролонгированной заморозкой при температурах (от -25 °С до -90 °С). Замороженные эритроциты в контейнерах сохраняюся в сосуде Дюара с жидким азотом до десяти лет. Возможность криоконсервирования позволяет восстановить после разморозки 90-97% эритроцитов с сохранением функций и жизнеспособности в 80-90%. Лейкоциты и тромбоциты при использовании данной технологии, а в ходе отмывания полностью удаляются [2].

В связи с риском осложнений и реакций, возникающих во время и после трансфузий в последнее время сформировались два подхода к трансфузиям эритроцитов перед хирургическими вмешательствами: рестриктивный (ограничительный) – то есть отказ от переливания донорских эритроцитов при уровне гемоглобина выше 80 г/л и либеральный – когда показанием для переливания эритроцитсодержащих сред является уровень гемоглобина ниже 100 г/л [123]. Как показывает анализ литературы, вопрос о необходимости переливания аллогенных эритроцитов, особенно у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей кардиальной патологией, является дискуссионным и решение лежит на опыте специалиста [132, 135, 186, 193, 197]. В то же время известно, что количество критических состояний, обусловленных анемией, не снижается [24, 25]. Величина гемоглобина крови, являющаяся приемлемой в

периоперационном периоде у больных, отягощенных сердечно-сосудистой патологией, по-прежнему окончательно не определена и варьирует в различных учреждениях. В связи с этим задача поиска оптимального уровня гемоглобина для компенсации анемии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов представляется актуальной и значимой в практической деятельности [120].

По данным зарубежных авторов, частота гемотрансфузий у больных раком желудка в периоперационном периоде варьирует в больших пределах от 10 до 92%, составляя в среднем 46% [107, 188, 195]. Низкая частота гемотрансфузий в ряде случаев объяснялась принятой в лечебных учреждениях ограничительной тактикой трансфузионной терапии. Авторы рандомизированных исследований, проведенных в последнее время, приходят к выводу, что применение ограничительной трансфузионной стратегии не сопровождается ростом кардиальных осложнений, увеличением количества летальных исходов и продолжительности госпитализации у пациентов при некардиохирургических вмешательствах [145, 195, 199]. По результатам своего исследования J.L. Carson et al. (2013) пришли к заключению, что у пациентов с сердечными заболеваниями, подвергшихся хирургическому лечению, применение либеральной тактики в сравнении с рестриктивной не снижает летальность. Так, при либеральной тактике трансфузий эритроцитов летальность составила 7,6%, при рестриктивной – 6,6% [123]. При этом было отмечено, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании либерального протокола коррекции анемии встречались в 2,3%, а рестриктивного – в 3,8% случаев. В исследовании M. Elmi et al. у 3 243 пациентов с некардиохиругическими вмешательствами, получавших и не получавших гемотрансфузии при уровне гемоглобина 80 г/л после операции, не было найдено отличий в госпитальной и долгосрочной летальности [199]. Однако в работе A.K. Martin (2009) напротив – определено, что число пациентов с кардиальными осложнениями, приведшими к летальным исходам в либеральной группе было меньше по сравнению с ограничительной группой (2% против 10%; p=0,05,

соответственно) [160]. В рандомизированном исследовании J.L. Carson et al. сравнили трансфузионные пороги уровня гемоглобина меньше 100 г/л и меньше 80 г/л и симптомы анемии для переливания аллогенных эритроцитов пациентам после хирургического лечения. Авторы выявили тенденцию лучшей выживаемости у больных с либеральной трансфузионной тактикой [156].

Влияние переливания эритроцитсодержащих сред на отдаленную выживаемость больных раком желудка остается спорным. Несколько авторов [100, 145, 195] сообщили, что гемотрансфузии ассоциированы с рецидивами рака желудка и были связаны с уменьшенной выживаемостью после операции. M. Kaneda et al. в 1987 году отметил об ухудшении выживаемости после гемотрансфузий у больных раком желудка [100]. Позже T. Ojima et al. сообщили, о том, что 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно хуже у пациентов, получавших переливания компонентов крови, что было признано как независимый прогностический фактор для больных раком желудка [100]. Однако в противовес вышеизложенному, несколько групп исследователей высказали позицию об отсутствии существенной корреляции между переливанием донорских эритроцитов и прогнозом [118, 144, 197]. Так, в анализе данных O. Kampscho et al. не получено разницы пятилетней выживаемости между пациентами, которым проводились и не проводились гемотрансфузии [197]. C.C. Chang et al. также не смогли сказать, что трансфузии эритроцитсодержащих компонентов являются фактором риска неблагоприятного прогноза у больных раком желудка [144]. Аналогично и в исследовании Jingli Cui et al., включавшем 1 150 больных, не было существенной разницы между пациентами получавшими и не получавшими гемотрансфузионную терапию в периоперационном периоде в отношении клинического течения послеоперационного периода. Авторы пришли к выводу, что различие в прогнозе между двумя группами пациентов с раком желудка, получавших и не получавших переливания в большей мере, обусловлено периоперационными клиническими характеристиками и хирургической техникой [118].

1.3.2 Препараты железа в лечении анемии

Как указывалось выше, дефицит железа является частой причиной анемии и при его выявлении лечение анемии в предоперационном периоде целесообразно начинать с применения препаратов железа. Если уровень ферритина превышает 800 нг/мл, а степень насыщения трансферрина более 20%, введение препаратов железа нецелесообразно так как причина анемии иная [134, 143, 175, 177].

Препараты железа назначаются внутривенно или перорально. Пероральный приём препаратов железа комфортнее внутривенных инфузий, но характеризуется медленным терапевтическим ответом (у 15-40% больных), провоцирует развитие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также может быть нарушение его всасывания. Поэтому при раке желудка оптимальным выбором считается введение препаратов железа внутривенно. Среди препаратов Fe выделяют сахарат железа (венофер), карбоксимальтозат железа (феринжект), железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (монофер), декстран железа (космофер) и глюконат железа (феррлецит), представляющие по структуре сферические железоуглеводные коллоидные растворы [48, 100, 139]. Безопасность и терапевтический эффект внутривенных инфузий препаратов железа зависят от состава, молекулярной массы и стабильности. Препараты, имеющие низкую молекулярную массу, такие как глюконат железа, обладают меньшей стабильностью, активнее высвобождая железо в плазму [100, 111, 121, 123, 200]. Препараты декстрана железа обладают высокой молекулярной массой и стабильностью. Однако их применение, в свою очередь, связано с высоким риском развития аллергических реакций [200]. По мнению P. Geisser железа карбоксимальтозат, являясь железоуглеводным коллоидом, не содержащим декстран, крайне редко вызывает аллергии и, в противовес сахарату и глюконату железа, может использоваться в более высокой дозе [122, 134]. При использовании препаратов железа карбоксимальтозата или гидроксида

олигоизомальтозата железа дозировка достигает до 1000 мг препарата внутривенно капельно в течение 30-40 мин, в то время как допустимая доза сахарата железа составляет 500 мг и вводится в течение четырёх часов. Продолжительность инфузии декстрана железа может достигать шести часов.

Введение большой дозы железа пациентам с опухолями желудка и сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы позволяет сократить необходимый объем трансфузий и значительно снизить затраты на лечение. Использование гидроксида олигоизомальтозата железа имеет ряд преимуществ: доступность, низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, за счет физиологичного и замедленного освобождения железа из соединения с углеводом, похожим по структуре на ферритин. Железа гидроксид олигоизомальтозат внутривенно вводят болюсно, до 200 мг, не чаще 3-х раз в неделю, или капельно, до 1000 мг, 1 раз в неделю или 1000-2500 г однократно капельно, восполняя дефицит железа за одну инфузию [16, 48].

Важно обратить внимание на то, что одним из основных доводов против внутривенного введения препаратов железа является риск развития анафилактических и других аллергических реакций. Однако при анализе отдельных сообщений о нежелательных явлениях, зарегистрированных в Европе и США в 2003-2009 гг., было показано, что аллергические реакции при внутривенном введении препаратов железа развиваются редко и в основном отмечаются при применении препаратов, содержащих декстран. Частота анафилактических реакций при введении сахарата и глюконата железа в клинической практике составила 0,5-0,8 на млн. доз, эквивалентных 100 мг железа, а при применении декстрана железа – 5,5 на млн. доз. Сходные результаты были получены при оценке частоты сообщений о других аллергических реакциях (сыпь, крапивница): 1,0-1,1 и 5,9 на млн. доз соответственно [16, 48, 106, 167].

В последние годы также стали использовать и другие комплексные препараты железа, например железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (монофер), обладающий значительно лучшей переносимостью и возможностью за одну

капельную инфузию в течение 30 минут вводить до 2000-2500 мг, покрывая весь дефицит железа [23]. Важно подчеркнуть, что данный препарат в отличие от других препаратов парентерального железа не вызывает такое осложнение как гипофосфатэмию, обусловленную высокими концентрациями Fe в крови [13].

1.3.3 Применение эритропоэтинов в лечении анемии

Другим методом коррекции анемии следует считать стимуляцию гемопоэза, путем назначения эритроцитстимулирующих препаратов (ЭПСП) – препаратов рекомбинантного эритропоэтина [1, 66, 162, 187]. Эти препараты получают с помощью методов генной инженерии. Рекомбинантный эритропоэтин является синтетическим аналогом естественного эритропоэтина человека и аналогично эндогенному стимулирует эритропоэз. Обычно для полноценного эритропоэза, эритропоэтин комбинируют с препаратами железа. Это позволяет увеличить количество эритроцитов в крови больных [66]. Основной целью перед врачом при назначении эритропоэтинов является уменьшение объема переливаний эритроцитных сред или полный отказ от гемотрансфузий.

Некоторые ученые склоняются к мнению о том, что у больных с хронической анемией, на фоне злокачественного новообразования, использование эритропоэтинов повышает риск тромбозов (тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит вен) [168]. M. Henke et al. (2009), проводя сравнение эффективности эритропоэзстимулирующих препаратов и плацебо у пациентов с опухолями головы и шеи, проходивших лучевую терапию, отметили уменьшение общей выживаемости в исследуемой группе больных, получавших эритропоэтины [124]. Также меньшая общая выживаемость отмечена группой ученых J.R. Wright et al. (2003) у больных раком легкого, получавших инъекции эпоэтина альфа, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо [184]. В данных исследованиях летальность была обусловлена увеличением частоты венозных тромбозов. Однако заметим, что в ряде исследований целевой уровень

гемоглобина крови у больных превышал 130 г/л, что могло быть причиной повышения тромбозов. Это привело к тому, что в последние годы в рекомендациях для применения эритропоэтина уровень гемоглобина регламентирован и не должен превышать 120 г/л, так как риск тромбоэмболии становится выше при уровне гемоглобина более 120-130 г/л [138].

В дальнейшем в различных исследованиях, в том числе рандомизированных, было продемонстрировано, что в группе больных, получающих ЭПСП, имеет место рост тромбоэмболических событий на 50-60% в сравнении с плацебо, но уменьшения выживаемости выявлено не было [96, 108, 145, 186]. На основании многих исследований были сделаны выводы и сформированы рекомендации международного значения. В соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO, лечение эритропоэтинами прекращать при гемоглобине крови 110-120 г/л [138, 184].

В литературе имеются публикации о таком грозном осложнении, как красноклеточная аплазия, индуцируемая аутоантителами класса IgG1 к эритропоэтину альфа [180]. Данные антитела также вырабатываются не только к эпоэтину альфа, но и к эпоэтину бета и даже к дарбэпоэтину альфа, но такие осложнения бывают крайне редко, однако о возможности их возникновения необходимо знать и при их возникновении прекратить терапию эпоэтином, а коррекцию анемии проводить трансфузией эритроцитов [43, 161, 182].

Важно отметить, что при снижении парциального давления кислорода в тканях эритропоэтин продуцируется в повышенном количестве, выполняя функцию стимулирующего цитокина и защиты клеток – функцию цитопротекции, увеличивая выживаемость клеток от повреждающего действия гипоксии [26, 121, 187]. В моделях на животных показано, что эритропоэтин, активизируя собственные рецепторы на многих клетках организма, усиливает их защиту от апоптоза, например при гипоксии [122, 123]. Кроме того, эритропоэтин стимулирует пролиферацию эритроидных элементов, способствует мобилизации эндотелиальных предшественников в костном мозге, а также росту сосудов [201].

В то же время обсуждается другая проблема использования у онкологических больных эритропоэтинов: риск стимулирования опухолевых клеток [179, 185, 190]. Эта идея основана на том, что на поверхности многих клеток, включая и клетки рака, эпителии сосудов выявлены рецепторы к эритропоэтину. Следовательно, экзогенное введение эпоэтина может стимулировать рост сосудов и рост опухоли [116].

Поэтому для изучения эритропоэтиновых рецепторов на поверхности клеток с помощью иммуногистохимического метода выявлено на примере, меланомы, что на клетках опухоли экспрессируется значительно бóльшее число рецепторов к эритропоэтину и его аутокринная и паракринная продукция выше по сравнению со «здоровыми» клетками [131]. Похожие данные продемонстрированы и у больных раком шейки матки [142]. Следовательно, при назначении высоких доз препаратов ЭПСП у этих больных не исключается риск стимуляции опухоли. Тем не менее высокая экспрессия рецепторов эритропоэтина на поверхности клеток не только не снижает, а, как показывает опыт, наоборот, увеличивает общую выживаемость (ОВ), например у больных нейробластомой [125]. Необходимо отметить, что на поверхности клеток рака экспрессия рецепторов к эритропоэтину невелика: в 100-150 раз меньше, чем на клетках эритрона. В связи с этим опухолевые клетки менее чувствительны к действию эритропоэтина [136]. Более того, для уменьшения стимуляции злокачественных клеток в настоящее время назначение эритростимулирующих препаратов рекомендовано после двух циклов химиотерапии и параллельно с ней [70, 138]. Такое лечение снижает возможности для стимулирования опухоли, в то время как лучшее кровоснабжение за счет улучшения оксигенации усиливает эффективность химиопрепаратов и лучевой терапии [140, 148, 185, 199].

Необходимо подчеркнуть, эксперты FDA (управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) считают возможным применение стимуляторов эритропоэза для лечения анемии онкологических больных, вызванной химиотерапией [42, 130, 134, 155]. Поэтому

препараты рекомбинантного эритропоэтина входят в рекомендации ASCO, ASH, NCCN, российские клинические рекомендации [130, 138, 184].

1.4 Особенности клинической картины рака желудка

Опухоль желудка может нарушать пищеварение, препятствовать прохождению пищи в нижележащие отделы пищеварительного тракта. Раковая опухоль, прорастая стенку желудка, может распространяться на другие органы – прорастать в толстую кишку, поджелудочную железу, печень. При расположении опухоли вблизи пищевода, она может распространяться на него и нарушать прохождение пищи в желудок. В результате этого происходит снижение массы тела вплоть до кахексии. Опухоль может распространяться по лимфатическим и кровеносным сосудам в другие органы (печень, легкие, головной мозг, кости и др.), где дает очаги роста (метастазы) [6, 19, 34, 50, 51].

Важным симптомом рака желудка является желудочное кровотечение, которое может развиться уже на ранней стадии опухолевого процесса. Кровотечения могут выявляться у 4,6-23,4% от всех заболевших раком желудка [82]. При наличии озлокачествленных полипов желудка кровотечение наблюдается в 3 раза чаще, чем при доброкачественных. В зависимости от интенсивности кровотечение может проявляться рвотой, имеющей вид «кофейной гущи», либо появлением черного, дегтеобразного стула. Эти симптомы возникают при массивной кровопотере, возникающей вследствие артериального, реже венозного кровотечения. Однако гораздо чаще кровотечение из опухоли носит хронический характер, поэтому потери небольших количеств крови и проявляются нарастающей слабостью, одышкой, бледностью кожных покровов вследствие развивающейся анемии.

При ранних раках клиническая картина стерта. Но при распространенных формах рака желудка появляется определенная симптоматика. Из местных проявлений опухолей желудка в первую очередь следует отметить боли, которые

наблюдаются у 60-90% больных раком желудка. Обычно отмечаются ноющие, глухие, различной интенсивности (чаще всего несильные), не связанные с приемом пищи и не имеющие периодичности и сезонности боли в эпигастральной области. Это отличает их от болей при язвенной болезни и хроническом гастрите. Следует подчеркнуть, что если при данных заболеваниях боли теряют остроту и интенсивность, исчезает их связь с приемом и характером пищи, периодичность и сезонность, то следует подозревать рак желудка [14, 19, 50, 82]. При раке верхней трети желудка одним из первых проявлений могут быть боли в левой половине грудной клетки, симулирующие приступы стенокардии, что может служить поводом для ошибочной диагностики. При вовлечении в опухолевый процесс поджелудочной железы боли усиливаются и иррадируют в спину.

Вторым по значению среди местных проявлений у больных с опухолями желудка является диспептический синдром. Он характеризуется появлением тошноты, ощущения переполнения и тяжести в эпигастральной области сразу после еды, отрыжки или срыгивания съеденной пищей. Наиболее часто диспептический синдром наблюдается при опухолях нижней трети желудка, когда вследствие стеноза (сужения) привратника в более ранние сроки нарушается эвакуация пищи [70, 84].

Дисфагия (расстройство глотания, затрудненное продвижение пищевого комка и жидкости по пищеводу) – симптом, наиболее характерный для опухолей, локализующихся в верхней трети желудка, но он не может считаться ранним проявлением заболевания. В начале дисфагия носит невыраженный характер, и больные не придают ей существенного значения. Когда же дисфагия становится постоянной, то, как правило, присоединяются и другие проявления заболевания, что заставляет больного обратиться к врачу. Рак желудка проявляется похуданием почти у всех больных [70]. В нарушении питания немаловажную роль играют диспептические расстройства, связанные со снижением или отсутствием кислотности желудочного сока, дисбактериозом, застоем пищи. Они вызывают чувство неудовлетворенности от приема пищи, нередко отвращение к пище или

полную потерю аппетита, а вследствие этого ограничение в количественном и качественном отношении приема пищи или полный отказ от еды [34].

У ряда больных со злокачественными новообразованиями желудка вследствие всасывания продуктов распада опухоли наблюдается повышение температуры тела. Наиболее типична субфебрильная температура (до 38 °С) при больших, склонных к распаду и изъязвлению опухолях [19].

Несомненный практический интерес представляет клиническое течение новообразований желудка в зависимости от локализации опухоли, ее формы роста и гистологического строения.

Рак нижней трети желудка наиболее ярко проявляется диспептическими расстройствами, болью. По мере роста опухоли и стенозирования (перекрытия просвета) выходного отдела желудка отрыжка воздухом с неприятным запахом и пищей сменяется рвотой съеденной пищей, застойным желудочным содержимым. В связи с усугублением нарушения эвакуации (проходимости) пищи из желудка присоединяются симптомы общего порядка [14, 34, 50, 69, 70, 82, 84].

Рак средней трети желудка долгое время может протекать без явно выраженных местных признаков. При изъязвленных опухолях этой локализации может наблюдаться субфебрильная температура. Одним из первых выраженных проявлений нередко служит желудочное кровотечение. При распространении опухоли на поджелудочную железу присоединяется болевой синдром (под маской радикулита) [14, 34, 50, 82, 84, 69, 70].

Клиническая картина опухолей верхней трети желудка чрезвычайно разнообразна. Дисфагия – одно из основных проявлений рака верхней трети желудка, она приводит к отсутствию аппетита и голоданию, следствием которых является нарастание общих симптомов заболевания, в том числе и прогрессирования анемии. Дисфагия часто сопровождается обильным слюнотечением. Нередко опухоль, достигая больших размеров, долгое время остается «немой». Боль появляется лишь при распространении опухоли на соседние анатомические образования. Иногда боль при данной локализации носит характер сердечных приступов [34, 70, 82, 84].

Анемия при раке желудка вследствие различных факторов: угнетения эритропоэза цитокинами воспаления, недостаточной выработки сывороточного ЭПО, железодефицита, опухолевого поражения костного мозга (метастазы), токсического действия противоопухолевой химиотерапии, гемолиза, а также потерей крови из распадающейся опухоли сопровождается головной болью, головокружением, шумом или звоном в ушах, усиленным сердцебиением, одышкой, понижением мышечного тонуса, сухостью, шелушением и бледностью кожи, раздражительностью, общей слабостью, сонливостью [29, 70]. Важно подчеркнуть, что диагноз рака устанавливается чаще в период развития вышеописанной симптоматики, что как правило является поздней стадией рака и ухудшает прогноз заболевания. При этом выявление анемии у таких больных приводит к еще большей задержке в назначении адекватного лечения (химиотерапевтического, хирургического).

1.5 Подходы к лечению резектабельного рака желудка

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, эндоскописта, терапевта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространённости (стадией) опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией [19, 34, 63].

Оптимальным методом лечения является комбинированный: адекватное хирургическое лечение (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в

пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2 лимфоденэктомией), дополненное периоперационной или адъювантной химиотерапией [17, 34, 50, 55, 166, 169, 173].

Важным этапом лечения РЖ является периоперацинная химиотерапия, позволяющая добиться удовлетворительных результатов у данной категории больных. Периоперационная химиотерапия (ХТ) рака желудка показана при опухоли cT>1N0 и cТлюбое N+ [55, 169]. Предпочтительной программой является режим FLOT (оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил, доцетаксел): 4 курса предоперационно, через 4-6 недель после окончания четвертого курса проводится хирургическая операция, через 8-12 недель после операции – еще четыре курса в режиме FLOT вне зависимости от лечебного патоморфоза в опухоли. При невозможности проведения терапии в режиме FLOT возможными вариантами могут быть комбинации FOLFOX (оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил) (суммарно 8 циклов), XELOX (капецитабин, оксалиплатин) (3 цикла – до и 3 цикла – после операции, суммарно – 6 циклов) или цисплатин + фторурацил (3 цикла – до и 3 цикла – после операции, суммарно – 6 циклов) с началом послеоперационного этапа через 4-6 недель после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ – 12 недель [55, 166, 169, 173].

1.6 Резюме

Анемия является одним из наиболее частых осложнений у больных раком желудка и оказывает существенное влияние на течение заболевания и периоперационного периода. Патогенез анемии у больных РЖ многофакторный и выделить превалирующую причину достаточно сложно. Коррекция анемии в периоперационном периоде у больных раком желудка является неотъемлемой частью лечения, позволяющей улучшить течение послеоперационного периода. В настоящее время предложено несколько схем её коррекции: применение препаратов железа, препаратов рекомбинантного эритропоэтина, трансфузии

эритроцитсодержащих сред. Однако несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не выяснено в какой группе пациентов назначать трансфузии эритроцитов, а в какой – патогенетическую терапию. Не достаточно выяснено, какой категории пациентов показана терапия эритропоэзстимулирующими агентами, а какой – лишь препаратами железа. Поэтому с учетом вышеизложенного в работе планируется изучить ведущие механизмы развития анемии у больных раком желудка; на основании этого разработать эффективный алгоритм коррекции анемии у данной категории пациентов. Кроме того, целесообразно провести сравнительный анализ постоперационных осложнений у больных, получавших патогенетическую и заместительную терапию. В результате работы планируется разработать и внедрить эффективный алгоритм коррекции анемии у больных раком желудка в практическую деятельность врача не только для стационарных условий, но и в амбулаторную практику.

Глава 2
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

В работе представлен анализ результатов лечения 105 больных раком желудка, получавших лечение Санкт-Петербургском Городском клиническом онкологическом диспансере с 2013 по 2021 гг. Все больные были разделены на 2 группы – основную группу (n=46) (пациенты получали эритропоэтин и препараты Fe) и группу сравнения (n=57) (больные получали трансфузии эритроцитов), ниже схематично представлен дизайн исследования (рисунок 1).

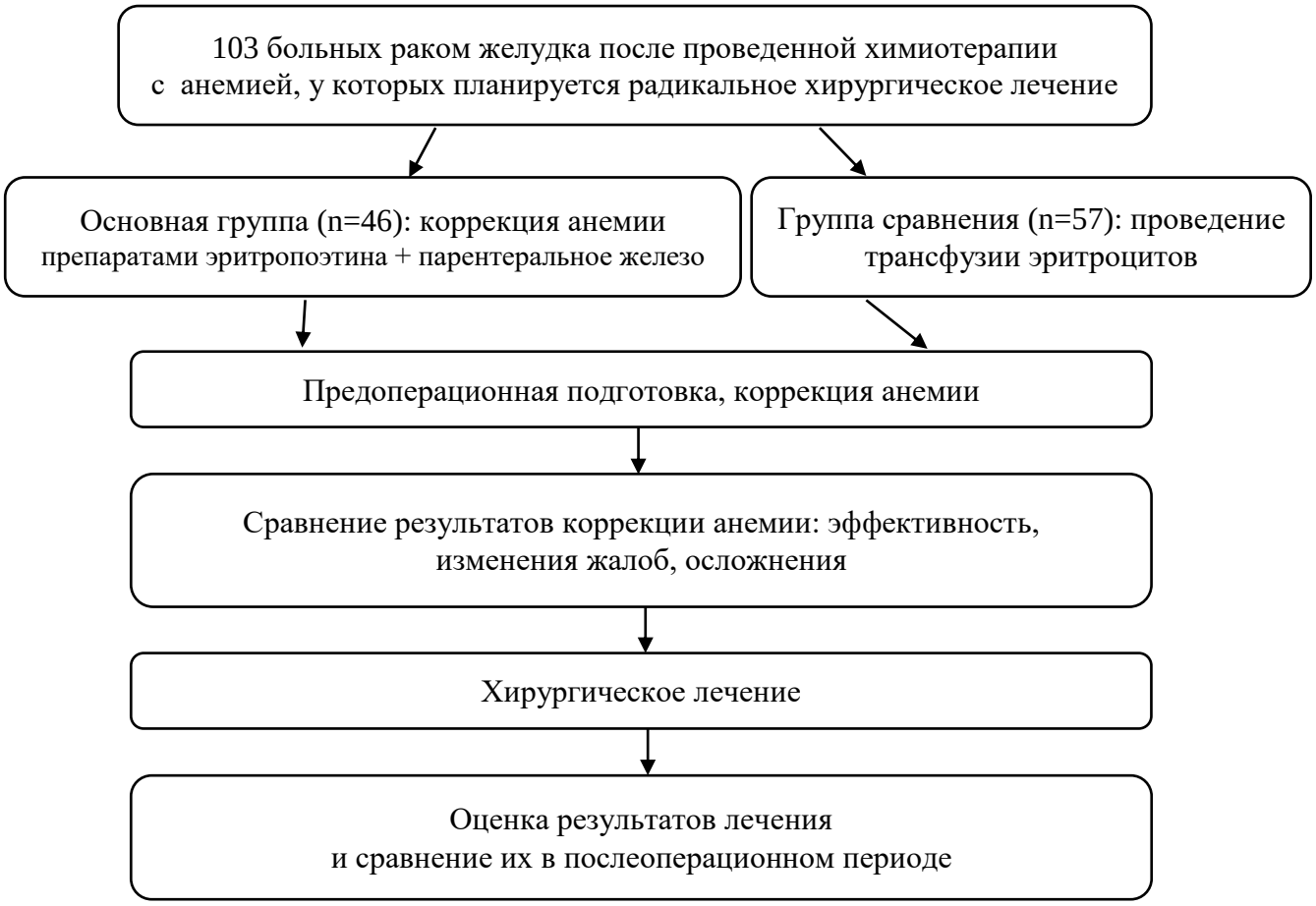


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Необходимые условия включения пациента в исследование:

1) рак желудка, подтвержденный гистологически, хирургически операбельный по данным обследования;
2) у больного проведена неодъювантная химиотерапия;
3) наличие анемии с уровнем Hb менее 100 г/л;
4) информированное согласие пациента;
5) отсутствие при обследовании признаков желудочного кровотечения с массивной кровопотерей;
6) исключение Фолиево- и B_{12} дефицитной анемии (у больного БСА, 70 лет с уровнем гемоглобина 88 г/л выявлен дефицит витамина В 12 в сыворотке крови (103 пг/мл), до начала неоадъювантной химиотерапии и во время лечения, назначение цианокобаломина позволило в течение 1,5 месяцев достичь уровня гемоглобина 119 г/л. Больной БСА , 70 лет из исследования был исключен).

Основную исследуемую группу составили больные, которым применяли патогенетически обоснованную программу коррекции анемии, позволяющую отказаться от использования компонентов донорской крови или снизить объем трансфузии.

Больным группы сравнения с аналогичными заболеваниями анемию корригировали по общепринятой методике с применением эритроцитсодержащих компонентов донорской крови перед операцией.

Данные о распределении пациентов по полу и возрасту обобщены в таблице 2. В основной группе больных мужчин было 27, женщин – 19. Средний возраст составил 57,6±7,5 лет. В группе сравнения мужчин было 32, женщин – 27. Средний возраст составил 59,1±8,2 (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, отсутствуют межгрупповые различия при классификации больных по полу и возрасту ($p>0,05$), что позволяет проводить сравнительный анализ. Всем пациентам основной группы проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее подробный опрос жалоб, сбор анамнеза жизни, осмотр, проводились лабораторные исследования,

фиброгастродуоденоскопия с взятием биопсийного материала, рентгеноскопия желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, осмотр терапевта, анестезиолога.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Критерий	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество n (%)	количество n (%)
Мужчины	27 (58,7)	32 (56,1)
Женщины	19 (41,3)	25 (43,9)
41-50 лет	2 (4,34)	3 (5,3)
51-60 лет	10 (21,7)	12 (21,1)
61-70 лет	13 (28,2)	15 (26,3)
71-80 лет	21 (45,6)	27 (47,4)

У всех пациентов диагноз был подтверждён морфологически. В основной группе (рисунок 2) опухоль имела морфологию аденокарцинома (папиллярная, тубулярная или муцинозная) 1, 2, 3 степени дифференцировки у 30 больных (65,2%), перстневидноклеточный рак – у 12 (26,1%). Недифференцированная форма рака отмечена у 3 человек (6,5%). У 1 больного диагностирован плоскоклеточный рак.

В группе сравнения (рисунок 3) – аденокарцинома (папиллярная, тубулярная или муцинозная) 1, 2, 3 степени дифференцировки у 35 больных (61%), перстневидноклеточный рак – у 17 пациентов (30%). Недифференцированная форма рака установлена у 5 больных (9%). Всем пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование Her2Neu, данная мутация ни у одного исследуемого больного не выявлена.

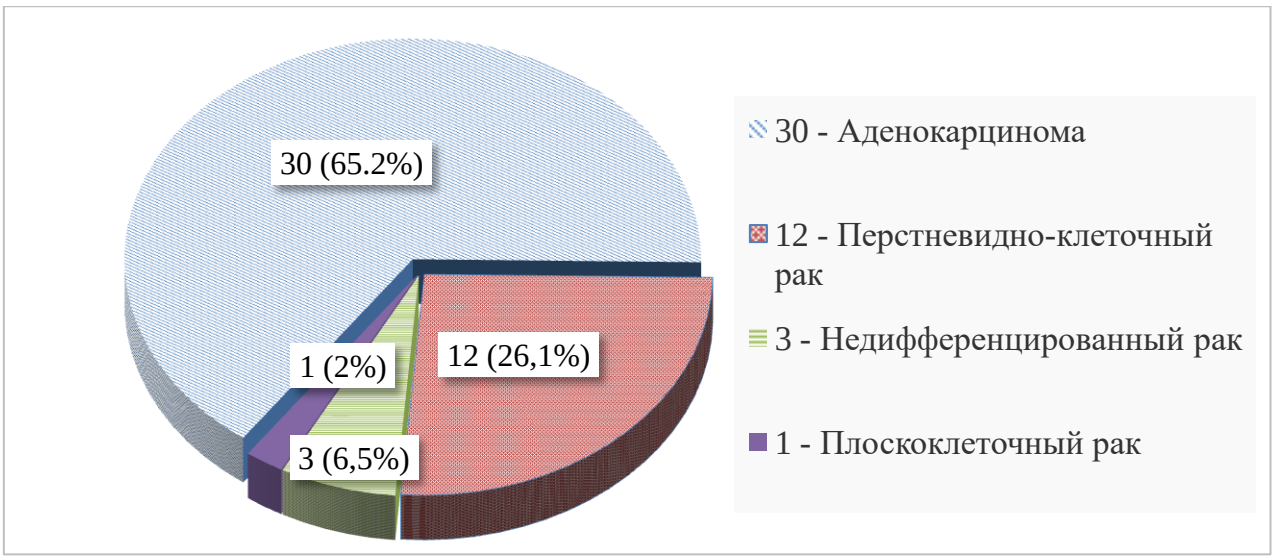


Рисунок 2 – Морфологическая структура опухолей в у больных в основной группе (n=46)

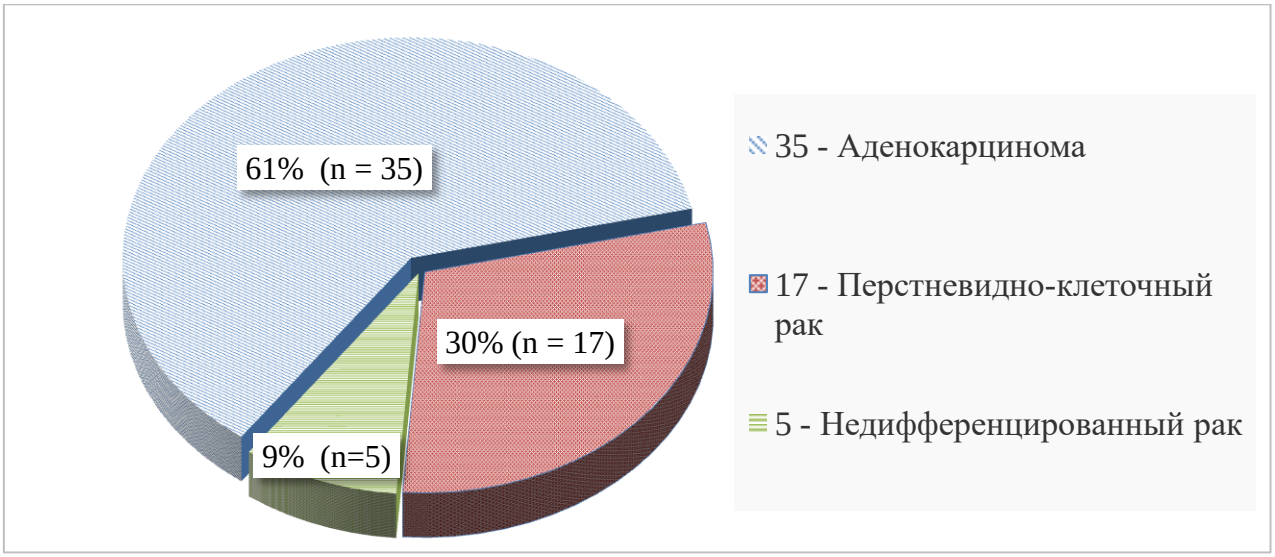


Рисунок 3 – Морфологическая структура опухолей у больных в группе сравнения (n=57)

Стадия рака желудка устанавливалась соответственно Международной классификации по системе TNM, 8 издание (редакция Чиссова В.И., 2017 г.) [156]. Характер распространения опухолевого заболевания у больных обеих групп представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика распространенности опухолевого процесса

Критерии распространенности рака желудка	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество n (%)	количество n (%)
I стадия (T1-2N0M0)	3 (6,5%)	2 (3,5%)
II стадия (T2N1M0, T3N0M0)	20 (43,5%)	22 (38,6%)
III стадия (T3N1-2M0, T4N0-1M0)	23 (50%)	33 (57,8%)
IV стадия (T3N3M0, T4N2M0, T любое N любое M1)	0	0

У большинства пациентов заболевание было диагностировано во II или III стадии. В основной группе Ib стадии процесса имели место у 3 (6,5%), в группе сравнения у 2 (3,5%) больных, II стадия диагностирована у 20 (43,5%)пациентов в основной, у 22 (38,5%) пациентов группы сравнения, рак желудка IIIA, IIIB, IIIC стадий был у 23 (50%) пациентов основной группы и 34 (59,6%) контрольной группы (таблица 3). У 5 больных во время лапароскопии выявлен канцероматоз брюшины. Больные с отдаленными метастазами в исследование включены не были, так как им не планировалось хирургическое лечение.

Среди сопутствующих заболеваний были сердечные, легочные, сахарный диабет, заболевания центральной нервной системы (ЦНС). Так, сопутствующая патология сердечно сосудистой системы имела место у всех пациентов (таблица 4); из них преобладали гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Таблица 4 – Характеристика сопутствующей раку желудка патологии

Сопутствующая патология	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество n (%)	количество n (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	46 (100%)	57 (100%)
Сахарный диабет	10 (21,8%)	15 (26,3%)
Заболевания легких	12 (26,1%)	17 (29,8%)
Заболевания ЦНС	9 (21,7%)	12 (21,1%)

Распределение больных по тяжести сердечной патологии представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных раком желудка со стойкой анемией, и имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию

Сопутствующая патология	Основная группа (n=46) n (%)	Группа сравнения (n=57) n (%)
Постинфарктный кардиосклероз	3 (6,52%)	2 (3,5%)
Стенокардия напряжения 2 ф. к.	12 (26,1%)	15 (26,3%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4 (8,7%)	6 (10,5%)
Сердечная недостаточность IIB-III функционального класса	15 (32,6%)	18 (31,6%)
Стойкое нарушение сердечного ритма	10 (21,7%)	12 (21,1%)
Ишемическая болезнь сердца, требующая стентирования коронарных сосудов либо аорто-коронарного шунтирования	11 (23,9%)	14 (24,6%)
Примечание – у 24 (52,1%) больных в основной, и у 28 (49,1%) больных группы сравнения одновременно имелась комбинация сердечно-сосудистых заболеваний.		

Со стороны дыхательной системы хроническая патология дыхательной системы в основной группе у пациентов выявлен хронический бронхит, дыхательная недостаточность – у 12 (25,0%) обследуемых. Сахарный диабет 2 типа сопутствовал раку желудка у 10 (20,8%) больных; патология центральной нервной системы (цереброваскулярная болезнь, посттравматическая эпилепсия, алкогольная энцефалопатия) выявлена у 9 (18,8%) пациентов.

В контрольной группе бронхолёгочная патология (хронический бронхит и бронхиальная астма) – у 17 (29,8%), цереброваскулярная болезнь у 12 (21,1%) пациентов, сахарный диабет – у 15 (26,3%) больных (таблица 4). Сравнительный анализ сопутствующей хронической патологии в основной и группе сравнения не обнаружил существенных различий частоты её выявления, что позволило провести их сопоставление при оценке результатов лечения.

Распределение больных по осложнениям, обусловленным основным заболеванием представлено в таблице 6. Желудочное кровотечение из опухоли отмечалось в анамнезе у 5 (10,4%) пациентов основной группы, у 9 (15,8%) группы сравнения, субкомпенсированный опухолевый стеноз выходного отдела желудка – у 8 (16,7%) в основной группе больных и у 9 (15,8%) – в группе сравнения, дисфагия 3-4 степени – у 8 (16,7%) пациентов основной группы и у 7 (12,3%) – в группе сравнения.

Таблица 6 – Распределение больных по осложнениям рака желудка

Осложнение	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество n (%)	количество n (%)
Желудочное кровотечение из распадающейся опухоли в анамнезе	5 (10,9%)	9 (15,8%)
Субкомпенсированный стеноз выходного отдела желудка	8 (17,4%)	9 (15,8%)
Дисфагия 3-4 степени	8 (17,4%)	7 (12,3%)
Всего	21 (45,7%)	25 (43,9%)

По тяжести анемии в основной группе вторая степень с уровнем гемоглобина крови от 80 до 100 г/л наблюдалась у 44 (95,7%) пациентов, в группе сравнения у 53 (93,0%). Третья степень с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л наблюдалась у 2 (4,3%) больных в основной и 4 (7,0%) в контрольной группе (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных по тяжести анемии

Степени тяжести анемии	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество n (%)	количество n (%)
1 степень (Hb от 100 до 110 г/л)	0	0
2 степень (Hb от 80 до 99 г/л)	44 (95,7%)	53 (93,0%)
3 степень (Hb ниже 80 г/л)	2 (4,3%)	4 (7,0%)

Больные в течение 21 дня получали предоперационную подготовку с учетом сопутствующей патологии. При поступлении всем больным проведено

комплексное обследование. Перед операцией все пациенты были компенсированы по сопутствующим заболеваниям, находились в стабильном состоянии. Решение о возможности хирургического лечения принималось на мультидисциплинарном врачебном консилиуме.

2.2 Характеристика контрольной группы

Для проведения сравнительной оценки уровня провоспалительных цитокинов, эритропоэтинов, гепсидина в сыворотке крови была сформирована группа контроля, которая состояла из здоровых людей (n=21 , возраст 21 – 62 года, Me=38).

Также для оценки и сопоставления содержания сывороточного ЭПО набрана группа больных (n=15) с анемией, связанной с хроническими геморрагиями: маточные кровотечения (n=4), кишечные кровотечения (n=3), язвенная болезнь (n=4), кровотечение из геморроидальных узлов (n=1), а также кровотечения после операций по поводу доброкачественных образований (n=4). Важно подчеркнуть, что у этих пациентов не было злокачественного заболевания. Данная группа состояла из 10 женщин и 5 мужчин, возраст составил от 19 до 56 лет (Me=44 года). Концентрация Hb в крови у них была в среднем 90,2±5,9 г/л (от 80 г/л до 98 г/л).

2.3 Методы обследования больных

Обследование больных проводилось согласно стандартам, принятым и широко используемым для больных раком желудка в Городском Клиническом онкологическом диспансере города Санкт-Петербурга:

1) физикальное исследование: расспрос (жалобы, анамнез) и объективное обследование больного;
2) лабораторные методы: исследование гемограммы, определялся уровень билирубина, аланинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансфекразы (АСТ), общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, сахара крови, электролитов, сывороточного железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрином, эндогенного эритропоэтина, гепсидина, интерлейкинов воспаления, цитологическое а также гистологическое, иммуногистохимическое исследования;
3) инструментальные методы: фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопическая ультрасонография, диагностическая лапароскопия с выполнением перитонеальных смывов, компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ПЭТ КТ всего тела с 18 дезоксифторглюкозой, для исключения отдаленного метастазирования.

2.3.1 Лабораторные методы

Исследование гемограммы

Содержание в периферической крови эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, а также эритроцитарные индексы определяли на гематологическом анализаторе Cell Dyn 3700, производство Япония. Референсные значения представлены в таблице 8 [136].

Таблица 8 – Референсные значения гемограммы

Показатель	Международное название	Референсные значения
Эритроциты	RBC (Red blood cell)	$3{,}9\times10^{12}$/л – $5{,}0\times10^{12}$/л

Продолжение таблицы 8

Показатель	Международное название	Референсные значения
Уровень гемоглобина	Hb (hemoglobin)	женщины – 120-150 г/л мужчины – 130-160 г/л,
Гематокрит	HCT (Hematocrit)	мужчины – 37-51% женщины – 35-47%
Количество лейкоцитов	WBC (White blood cell)	$4{,}0\times10^{9}$/л – $9{,}0\times10^{9}$/л
Количество тромбоцитов	PLT (Platelets)	150×10^{9}/л – 400×10^{9}/л
Эритроцитные индексы:		
Средний объём эритроцита	MCV (Mean corpuscular volume)	80-100 фл ($\times10^{-15}$/л)
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците	MCH (Mean corpuscular hemoglobin)	27-31 пг ($\times10^{-12}$г)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration)	33-37 г/дл
Величина анизоцитоза эритроцитов	RDW (Red cell distribution width)	11,5-14,5%

Исследование уровня сывороточного железа

Исследование концентрации железа сыворотки проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 350, производство Нидерланды (Audit Diagnostics) в соответствии с инструкцией. Референсные значения для мужчин составляют 9,5-30,0 мкмоль/л, для женщин – 8,8-27 мкмоль/л.

Исследование уровня эндогенного эритропоэтина

Изучение содержания эндогенного (сывороточного) эритропоэтина в крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартного набора реактивов для определения эритропоэтина – Biomerica ELISA (Германия) / EPO (Erythropoietin)/ на автоматическом иммунологическом анализаторе (Immulite 2000 XPi, Siemens Healthcare Diagnostics, США – Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения уровня сывороточного эритропоэтина составляют 4,3-29,0 МЕ/л (или мМЕ/мл).

Исследование уровня ферритина сыворотки крови

Исследование уровня ферритина сыворотки крови проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе IMMAGE® 800 (Beckman Coulter; США) с применением набора реактивов для определения ферритина – Orgentec (Германия) и Abbott Laboratories (США). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией производителя. Референсные показатели содержания ферритина составляют 30-320 мкг/л – у мужчин и 30-290 мкг/л у женщин.

Исследование показателей цитокинов воспаления в сыворотке крови

Изучение концентрации в сыворотке крови цитокинов воспаления осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовали содержание ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона-γ. Для анализа использовали тест-системы (изготовлены предприятием «Вектор БЕСТ», г. Новосибирск, Россия). Исследовали сыворотку крови пациентов с раком желудка после проведенной неоадъювантной ХТ с наличием анемии. Для проведения контроля нами взяты образцы сыворотки доноров. Концентрацию провоспалительных цитокинов определяли методом твёрдофазного ИФА по технологии, представленной в работе А.Э. Алборова (2021) [105].

Лабораторное исследование различных цитокинов воспаления в большей части не отличается, но могут быть варианты в продолжительности отдельных периодов инкубации. В нашем исследовании реакцию осуществляли в 96-луночных планшетах с использованием МКАТ к исследуемому варианту цитокина. Оценку показателей цитокинов в исследуемых пробах сыворотки выполняли после построения калибровочной кривой [34, 105].

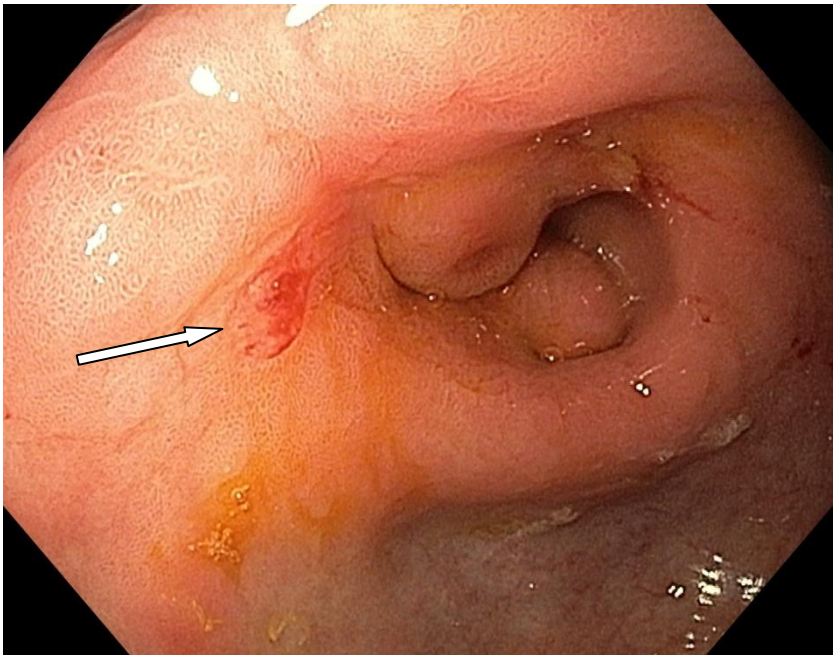
Определение уровня гепсидина в сыворотке крови

Исследование уровня гепсидина сыворотки крови проводилось с помощью ИФА – аппарата Biomerica ELISA (Германия) с применением набора реактивов для определения гепсидина – ДРГ EIA-5258 (Польша). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией производителя. На микротитровальных лунках были иммобилизованы поликлональные антитела против антигенного сайта молекулы гепсидина. Эндогенный гепсидин из образца пациента конкурировал с конъюгатом биотинилированного гепсидина за связывание с иммобилизованными антителами. После инкубации несвязанный конъюгат удалялся с помощью промывки. Связанный биотинилированный гепсидин детектировали по комплексу стрептавидин-пероксидаза хрена. После добавления раствора субстрата интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации гепсидина в образце пациента. Референсные значения содержания гепсидина составляли 1,5-41,5 нг/мл.

2.3.2 Эндоскопическое исследование

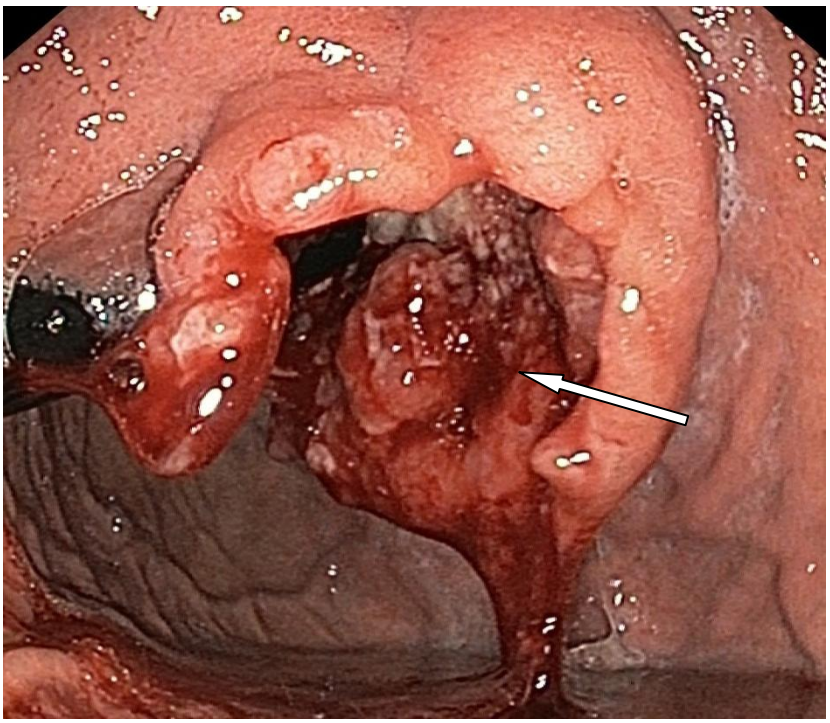
Рак желудка выявляется при использовании динамично развивающегося метода видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) (рисунок 4, 5). ВЭГДС осуществлялась с помощью аппарата Fujifilm EG 760R (производство Япония) до

хирургического вмешательства с целью определения наличия и распространенности опухолевого процесса, а также для морфологической верификации опухоли. Ведущую и значимую роль в диагностике рака желудка играет гастроскопия. В 95% случаев проведение эндоскопического исследования позволяет подтвердить диагноз: 1) описать макроскопический вид и характер роста опухоли; 2) уточнить размер и локализацию; 3) выполнить биопсию для гистологической верификации; 4) провести комбинированный гемостаз [95].



Антрально-пилорический отдел укорочен и подтянут к верху, деформирован за счет подслизистой, ригидной, бугристой инфильтрации, расположенной по малой кривизне по привратнику и выражено деформируя и стенозируя последний. При биопсии выражено кровоточит (указано стрелкой). Фрагментируется. Эндоскопическая картина диффузно-инфильтративного рака препилорического отдела желудка, состояние на фоне проведенной ПХТ. Эритематозная гастродуоденопатия на фоне атрофии слизистой желудка

Рисунок 4 – ВЭГДС больной К.Г.П., 66 лет

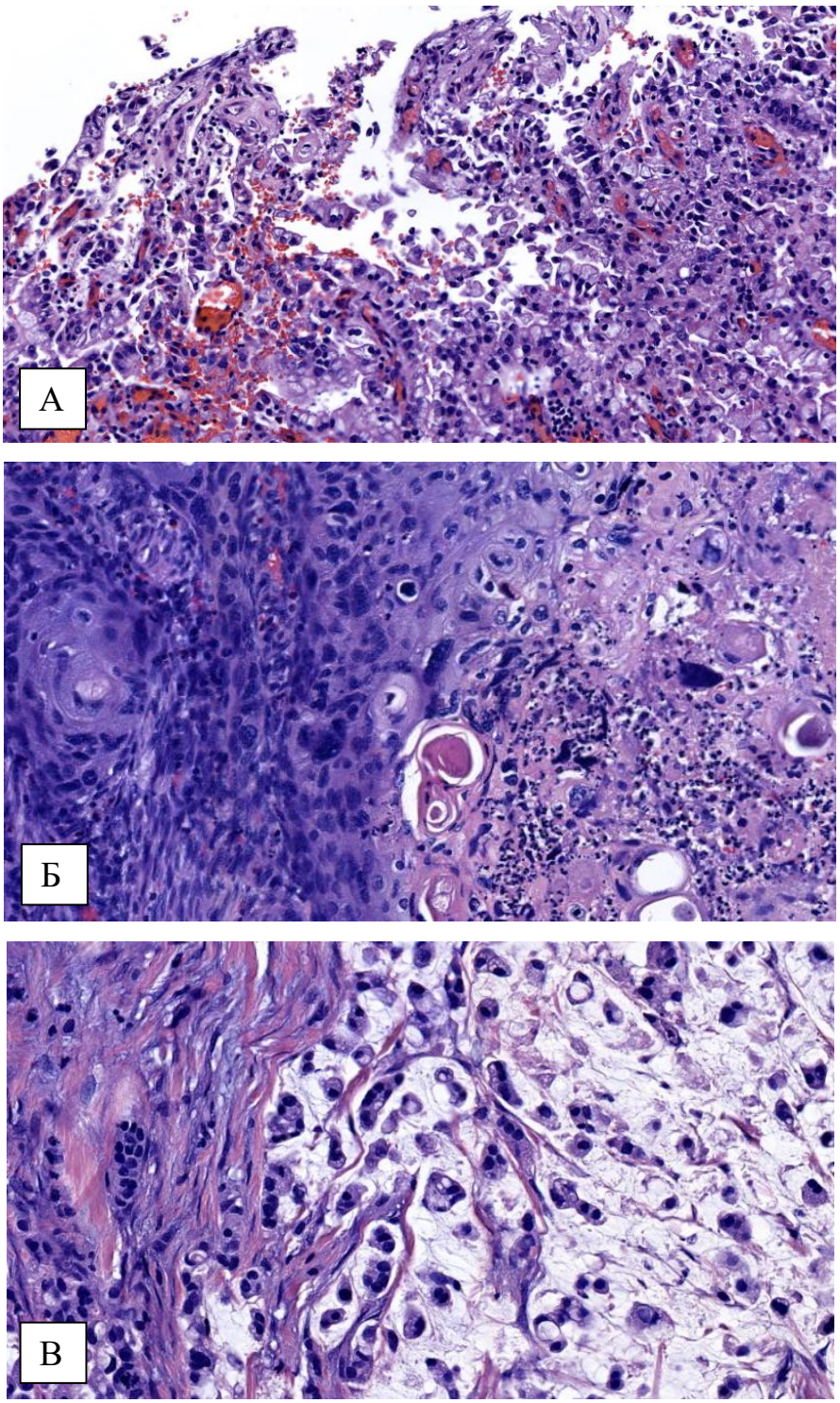


В желудке, от кардии и до верхней трети включительно отмечается сужение просвета за счет подслизистой бугристой инфильтрации, расположенной «подковообразно» просвета, и с изъязвлением (указано стрелкой) по малой кривизне. Эндоскопическая картина рака верхней трети тела желудка (инфильтративно-язвенная форма), с переходом на нижнюю треть пищевода.

Рисунок 5 – ВЭГДС больного П.С.Н., 54 года

2.3.3 Гистологическое исследование

Выполнялись этапы подготовки биопсийного или послеоперационного материала к анализу: обезвоживание и уплотнение, заливка, приготовление срезов, окрашивание (красителями гематоксилином и эозином) и заключение в консервирующую среду. Гистологическое исследование проводилось на электронном микроскопе с возможностью ×50, ×100, ×200, ×400 кратного увеличения (рисунок 6).



А – низкодифференцированная аденокарцинома (× 100);

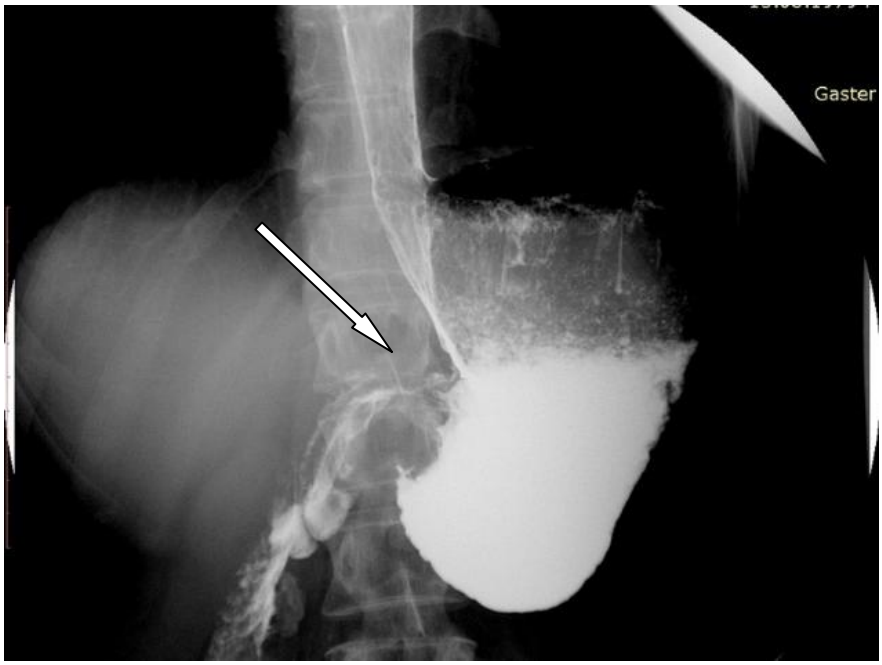
Б – низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома (× 100);

В – перстневидно-клеточный рак (× 200).

Рисунок 6 – Гистологические типы рака желудка, окраска гематоксилином и эозином

2.3.4 Рентгенологическое исследование

Рентгеноскопическое исследование желудка выполнялось для определения локализации и распространенности опухоли. На рентгенологической установке SIEMENS RT (производство Япония) с использованием контраста производили исследование гастроэзофагеального, пищеводно-толстокишечного, пищеводно-тонкокишечного анастомозов (функциональное состояние, наличие признаков несостоятельности) на шестые сутки после операции, обязательно в вертикальном и горизонтальном положении больного. Ниже приведена рентгенограмма с контрастом (рисунок 7).

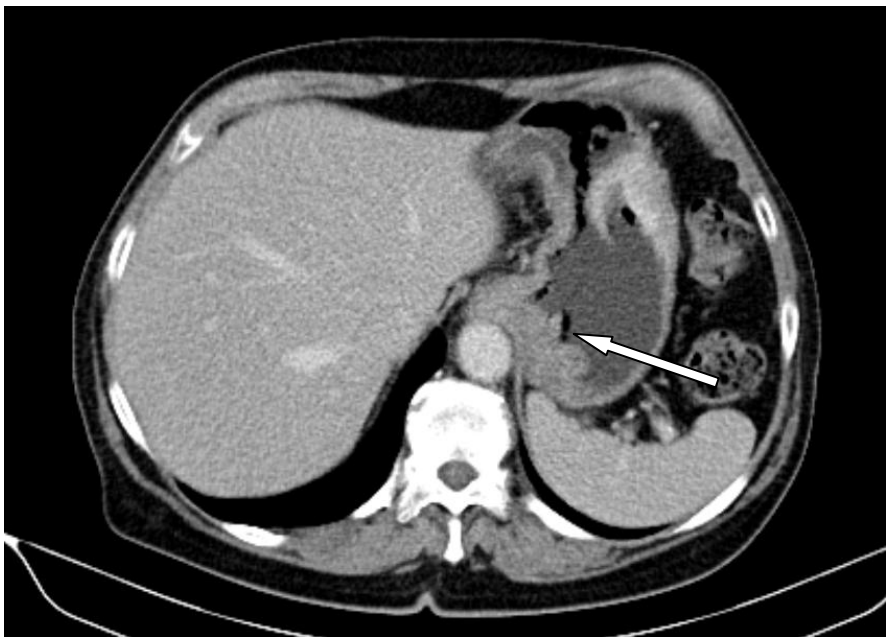


При рентгеноскопии определяется задержка эвакуации бариевой взвеси из желудка за счет конического сужения выходного отдела. Дефект наполнения желудка отмечен стрелкой.

Рисунок 7 – Рентгенограмма с контрастом больного Р.В.А., 72 лет

2.3.5 Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, малого таза

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости, малого таза в диагностике местного и регионарно распространенного рака желудка была выполнена всем больным с установленным наличием опухоли желудка при помощи компьютерного томографа «STOMATOM» фирмы Siemens с пошаговым срезом 1-3 мм и болюсным парентеральным усилением. Для парентерального усиления использован контраст омнискан-300, который вводился внутривенно непосредственно перед исследованием. Полученные компьютерные срезы в формате DICOM оценивались во фронтальном, сагиттальном и аксиальном срезах в артериальную и венозную фазу исследования (рисунок 8).



По малой кривизне отмечается объемное патологическое образование с бугристыми контурами, выступающее в просвет, размерами 49×26 мм. КТ – признаки новообразования желудка. Лимфатические узлы брюшной полости не увеличены.
Стрелкой указано утолщение стенки желудка.

Рисунок 8 – МСКТ брюшной полости с контрастированием больного Ч.Ф.Д, 74 лет

2.3.6 Диагностическая лапароскопия

Диагностическая лапароскопия используется при раке желудка IB-III стадий, а также обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка. Выполнялась всем больным перед хирургическим лечением. Во время диагностической лапароскопии получали материал для морфологического исследования обнаруженных изменений, брали смывы с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия «свободных» опухолевых клеток. Диагностическая лапароскопия выполнялась при помощи лапароскопической видеостойки Karl Storz CVS (производство Германия).

2.4 Особенности хирургического лечения рака желудка

Основные радикальные операции при раке желудка – гастрэктомия, субтотальная дистальная и субтотальная проксимальная резекции желудка. Объём радикальной операции по поводу рака желудка включает: удаление единым блоком поражённого желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон; пересечение органа должно быть на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли с отграниченным (типы I-II по Borrmann) типом роста и не менее 6-7 см при раке язвенно-инфильтративного и диффузного типов (типы III-IV по Borrmann) [155]. Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краёв резекции по линии пересечения органов [19, 27, 34, 51].

Дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) показана при раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжёлой дисплазии и рака in situ в остающейся части желудка. Допустимо выполнение дистальной субтотальной резекции у больных с низкими функциональными резервами

при распространении опухоли на нижнюю треть тела желудка, если она имеет экзофитную или смешанную формы роста. Лимфатические узлы, не удаляемые при данной операции (левые паракардиальные, узлы в воротах селезёнки), при раке нижней трети желудка поражаются крайне редко. Проксимальная субтотальная резекция желудка (ПСРЖ) показана при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях верхней трети желудка экзофитной или смешанной формы роста [19, 27, 34, 51].

Гастрэктомия (ГЭ) – полное удаление желудка с регионарными лимфатическими узлами – показана во всех остальных случаях. При резектабельном раке желудка типа linitis plastica, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного рака желудка диффузного типа выполняют только гастрэктомию. Рекомендуется выполнять стандартный объем лимфодиссекции – D2 при хирургическом лечении рака желудка [155]. Следует отметить, что поражение регионарных лимфатических узлов при раке желудка – один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенного метастазирования при раке желудка достигает 47,7% и напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфатических узлов не превышает 10-15%, а при опухолях категории T4b достигает 90%. Наиболее часто при раке желудка поражаются лимфатические узлы 1 и 2 порядка (№ 1-11) – 15,7 и 20,3% соответственно. Стандартным объёмом вмешательства на лимфатической системе при раке желудка в настоящее время считают удаление лимфатических узлов 1 и 2 порядка (расширенная лимфодиссекция D2). Рутинное выполнение парааортальной лимфаденэктомии (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость больных и сопровождается большей частотой осложнений. Операции при раке желудка могут быть сопряжены с интра- и послеоперационными кровотечениями, риск которых зависит от объёма операции. Кровотечения могут возникать как из области лимфодиссекции, так и в просвет желудочно-кишечного тракта и приводить к усилению анемического синдрома [14, 17, 19, 27, 34, 51]. Поэтому ещё до оперативного вмешательства больному необходимо компенсировать анемию.

2.5 Оценка интраоперационной кровопотери

Объем кровопотери во время операции выполняли при помощи взвешивания салфеток и по объёму крови в ёмкости электроотсасывателя.

2.6 Статистическая обработка данных

Математическую и статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «Exel» из пакета «Microsoft Office 2015» и программы «STATISTICA 10.0».

Полученные данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Достоверность различий, сравниваемых количественных величин, осуществлялась с использованием критерия Стьюдента. Вычисление значимости качественных различий получали с помощью точного критерия Фишера.

Сравнение изучаемых выборок осуществляли лишь после проверки гипотез на нормальность распределения и отсутствие статистически значимых между дисперсиями в изучаемых группах сравнения при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость между средними значениями при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента с учетом отличий или равенства дисперсий, которую проверяли по критерию F Фишера. С помощью метода непараметрической статистики U-критерия Манна-Уитни исследовали отличие изучаемых величин от нормального распределения. Для вычисления степени зависимости между несколькими непрерывными показателями использовали коэффициенты корреляции. Для выполнения сопоставления параметров долей больных, включенных в исследование мы пользовались методом углового преобразования Фишера (φ). Статистически

значимыми считали различия при $p<0,05$ [126]. По данным, которые имеют нормальное распределение, результаты отражены в виде среднего значения, стандартного отклонения и стандартной ошибки, а по параметрам не имеющих нормального распределения – в виде квартилей и медианы.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Изучение основных причин развития анемии у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии

3.1.1 Изучение роли продукции эндогенного эритропоэтина в развитии анемии у больных раком желудка

У онкологических пациентов недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина нередко приводит к развитию анемии. Это продемонстрировано в научных исследованиях у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической системы [13]. Однако данные о влиянии низких концентраций ЭПО у больных раком желудка после проведенной предоперационной химиотерапии отсутствуют. Поэтому было проведено сравнительное исследование концентрации ЭПО у больных раком желудка с анемией, у пациентов с анемией без опухолевого заболевания и здоровых лиц.

В начале, для контроля и оценки нормы концентрации сывороточного эритропоэтина исследовали образцы здоровой группы лиц(n=21) в возрасте от 21 до 62лет (Me=38), из них – 10 женщин и 11 мужчин, с уровнем Hb от 120 до 154 г/л (132,1±10,6 г/л). После анализа обнаружено, что содержание эндогенного эритропоэтина у здоровых лиц в среднем 11,4±7,8 мМЕ/мл (от 4,2 до 32,6 мМЕ/мл).

В дальнейшем проанализировали образцы сыворотки больных раком желудка с наличием у них анемии, которые уже получили 4 курса противоопухолевого лечения(n=46) (по программам FLOT: Доцетаксел 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Кальция фолинат 200 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день,

5-фторурацил 2600 мг/м² внутривенно при помощи помпы дозатора в течение 24 часов в 1-й день 14-ти дневного курса или FOLFOX: Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день + 2400 мг/м² в течение 46-48 часов внутривенно при помощи помпы дозатора в 1-2-й день 14-ти дневного курса). Среднее значение концентрации Hb в этой группе больных 88,1±4,7 г/л (от 80 г/л до 93 г/л), а концентрация сывороточного ЭПО – 34,5±23,8 мМЕ/мл (от 9,6 до 86,3 мМЕ/мл). При этом нам не удалось выявить зависимости концентрации собственного эритропоэтина от уровня Hb (r=-0,04; p>0,1; n=46), что вероятно связано с низкой продукцией эритропоэтина, обусловленной токсическим эффектом химиотерапии. Характеристики пациентов и здоровых лиц приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика здоровых лиц, группы контроля и больных с анемией

Показатель	Характеристика групп		
	Здоровые лица (n=21)	Контрольная группа с анемией (n=15)	Основная группа с анемией (n=46)
Женщины (n)	10	10	19
Мужчины (n)	11	5	27
Возраст (Me/ лет)	38 (21-62)	44 (19-56)	64 (47-79)
Hb (г/л)	132,1±10,6 (120-154)	90,2±5,9 (80-98,5)	88,1±4,68 (80-93)
HCT (%)	37,57±4,68 (32,5-49,5)	29,3±2,33 (24,3-32,5)	29,9±2,58 (25,2-35,3)
Сывороточный эритропоэтин (мМЕ/мл)	11,4±7,8 (4,1-30,7)	110,4±42,2 (46,1-191,7)	34,5±23,8 (9,6-86,3)

Также для оценки и сопоставления содержания сывороточного ЭПО набрана группа больных (n=15) с анемией, связанной с хроническими геморрагиями: маточные кровотечения (n=4), кишечные кровотечения (n=3),

язвенная болезнь (n=4), кровотечение из геморроидальных узлов (n=1), а также кровотечения после операций по поводу доброкачественных образований (n=4). Важно подчеркнуть, что у этих пациентов не было злокачественного заболевания. Данная группа состояла из 10 женщин и 5 мужчин, возраст составил от 19 до 56 лет (Me=44 года). Концентрация Hb в крови у них была в среднем 90,2±5,9 г/л (от 80 г/л до 98 г/л) и существенно не отличалась от уровня Hb пациентов группы больных раком желудка (88,1±4,68 г/л; p>0,05; n=46). Содержание собственного ЭПО у пациентов группы сравнения составил в среднем 110,4±42,2 мМЕ/мл (46,1-191,7 мМЕ/мл), что значительно выше, чем у здоровых лиц и больных раком желудка. При проведении корреляционного анализа установлена высокая степень обратно пропорциональной зависимости концентрации эндогенного эритропоэтина от уровня гемоглобина (r=-0,78; p<0,01; n=15).

При сопоставлении показателей эритропоэтина, у больных РЖ 34,5±23,8 мМЕ/мл и лиц контрольной группы (больные с хроническими геморрагиями без онкологического заболевания) 110,4±42,2 мМЕ/мл, обнаружена явная разница. (p<0,001) (рисунок 9).

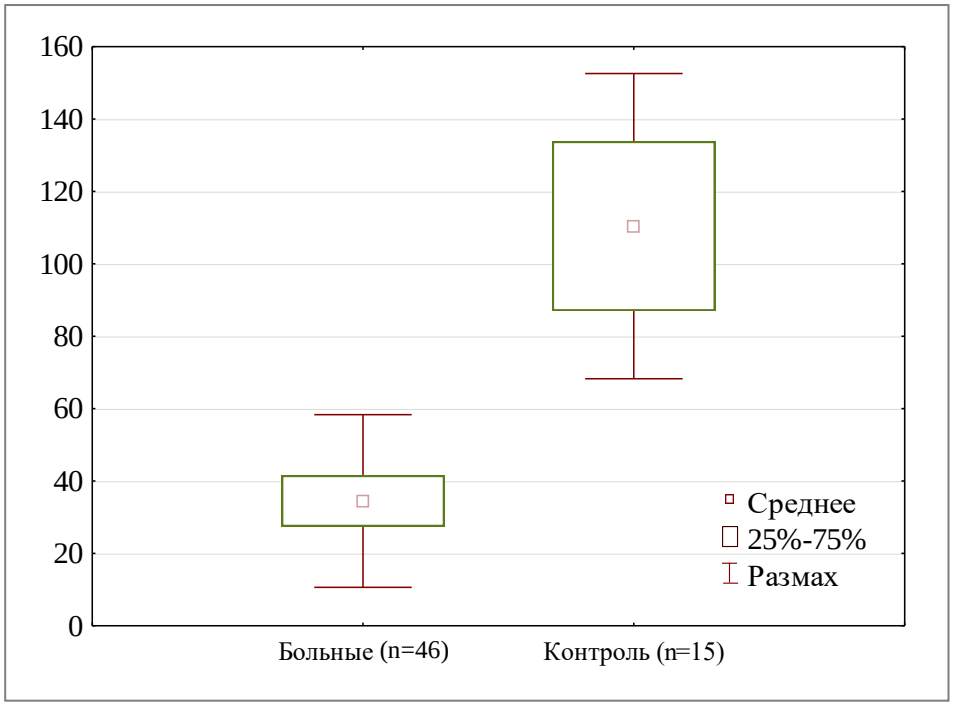


Рисунок 9 – Значения эндогенного ЭПО в сыворотке крови у больных раком желудка (n=46) и группы контроля (n=15) с анемией

Отметим, что у больных раком желудка средний показатель ЭПО был ниже на 57,6%, чем соответствующий у больных с хроническими геморрагиями без онкологического заболевания при сопоставимой тяжести анемии – в среднем на 67,2±4,5 мМЕ/ мл (рисунок 9). Все больные раком желудка были после курсов неоадъювантной химиотерапии, обладающей цитостатическим эффектом, что могло оказать негативное влияние на гемопоэз и явиться одним из факторов, приведших к анемии.

3.1.2 Роль дефицита железа у больных раком желудка

При раке желудка наиболее вероятной причиной анемии считался постепенно развивающийся дефицит железа на фоне хронического кровотечения из изъязвленной опухоли.

В связи с этим проведен проспективный анализ, позволяющий оценить обмен Fe, в котором изучали эритроцитные индексы, концентрацию железа, ферритин. Для исследования взяли группу больных РЖ после неоадъювантной химиотерапии (n=46). Параллельно для контроля исследовали группу больных (ретроспективные данные). У всех больных – обеих групп – установлена перед хирургическим лечением анемия с уровнем гемоглобина в пределах 76-94 г/л. Всем пациентам до планируемого оперативного лечения проводилась химиотерапия по схеме FLOT или FOLFOX. Возраст пациентов составлял от 47 до 79 лет (Me=64 года). Распределение пациентов по полу и возрасту изложено в главе 2 (таблица 2).

Для комплексного изучения ферростатуса проведено сравнение эритроцитных индексов, которые могут косвенным образом указывать на дефицит железа, если их значения ниже нормальных. Больных основной и группы сравнения разделили на две подгруппы каждую: первая – не имеющие эндоскопических признаков хронического кровотечения из опухоли (диффузно-

инфильтративный тип роста рака) и вторая – с эндоскопическими признаками хронического кровотечения из опухоли (инфильтративно-язвенный, блюдцеобразный, полиповидный типы рака). Так, средний объём эритроцита (MCV) у больных 1-й подгруппы (диффузно-инфильтративный тип роста рака) был 88,7±1,7 фл, в то время как во 2-й (инфильтративно-язвенный, блюдцеобразный, полиповидный) – существенно ниже, и составил 73,1±2,1 фл ($p<0,05$). Аналогично и при оценке среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) – в 1-й подгруппе MCH констатирован на уровне 26,3±0,3 пг, во второй подгруппе этот показатель, как видно из таблицы 10, был существенно ниже – 24,6±0,7 пг ($p<0,05$). Все приведенные данные указывают, что у больных 2-й подгруппы имел место хронический геморрагический синдром, что привело к снижению уровня железа.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика эритроцитных индексов, показателей содержания железа и ферритина

Показатель	1 группа (n=46) (основная группа)	
	1 подгруппа (n=28)	2 подгруппа (n=18)
RBC ($\times 10^{12}$/л)	3,1±0,1 (2,7-3,8)	2,9±0,3 (2,8-3,4)
Hb (г/л)	88,1±1,3 (79-95)	86,7±1,1 (77-93)
HCT (%)	29,7±0,4 (25,1-35,6)	30,7±0,9 (26,7-35,8)
MCV (фл)	88,7±1,7 (72,3-99,5)	73,1±2,1* (63,4-89,0)
MCH (пг)	26,3±0,3 (24,4-29,9)	24,6±0,7* (21,4-28,1)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	15,5±0,8 (8,9-31,3)	6,3±1,2*** (4,1-9,1)

Продолжение таблицы 10

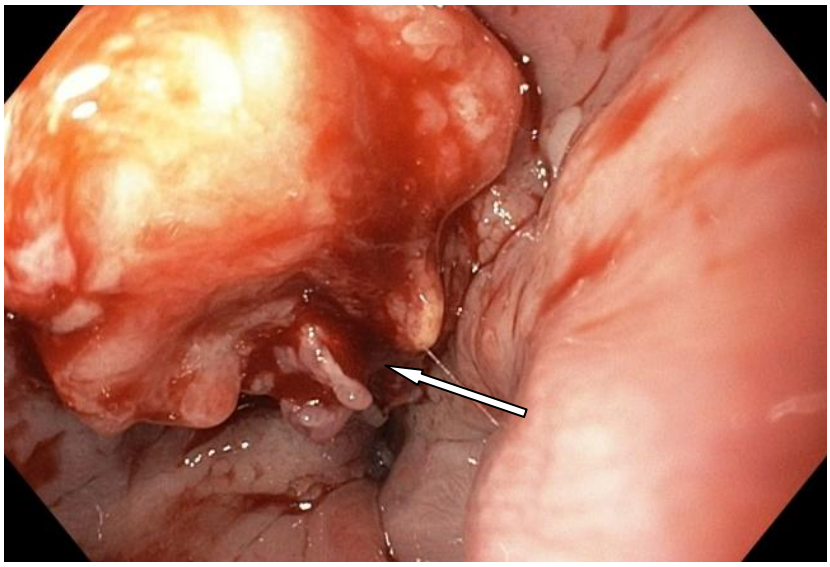
Показатель	1 группа (n=46) (основная группа)	
	1 подгруппа (n=28)	2 подгруппа (n=18)
Уровень ферритина (мкг/л)	109,5±8,4 (83,6-247,6)	13,2±1,2*** (5,1- 32,7)
Коэффициент насыщения трансферрина (%)	32 ±5,4 (29-37)	16 ±3,7 (8-23)
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (мкмоль/л)	63±4,2 (59-76)	85±6,1 (65-109)
Примечание – * – различия между 1 и 2 подгруппами статистически значимы (p<0,05); – *** – различия между 1 и 2 подгруппами статистически значимы (p<0,001).		

В ходе ретроспективного анализа у пациентов группы сравнения, схожих по исходному содержанию гемоглобина и уровню гематокрита выявили аналогичную закономерность в виде более низких значений эритроцитных индексов. Низкие показатели эритроцитных индексов наблюдались во второй подгруппе по сравнению с первой: MCV – 84,2±2,9 фл (в 1-й подгруппе) и 76,5±0,4 фл (во 2-й) (p<0,05), MCH – 30,1±1,5 пг и 23,6±2,5 пг; (p<0,05). То есть у пациентов изъязвление опухоли приводило к хроническому геморрагическому синдрому.

Кроме сравнительного анализа эритроцитных индексов, свидетельствующих о возможном снижении железа в организме было изучено содержание сывороточного железа и уровня ферритина в двух подгруппах. Так, у пациентов (n=28), которые имели инфильтративную форму роста проводилась неоадъювантная ХТ – 1-я подгруппа – уровень сывороточного железа и ферритина был практически у всех в норме, составлял 14,8±1,8 мкмоль/л (8,5-33,2 мкмоль/л) и 106,4±8,2 мкг/л (81,1-249,2 мкг/л) соответственно. В то же время больные (n=18) с экзофитной опухолью, изъязвлением опухоли, имели концентрацию сывороточного железа и ферритина существенно ниже нормы,

в среднем, 6,2±0,5 мкмоль/л (4,4-9,5 мкмоль/л) и 16,1±1,1 мкг/л (5,1-34,6 мкг/л) (таблица 10). При оценке коэффициент насыщения трансферрина (%) в 1-й подгруппе был на уровне 32±5,4 пг, а во второй подгруппе этот показатель был ниже – 16,3±3,7% пг. То есть у исследуемой группы пациентов с экзофитным ростом РЖ вследствие изъязвления и длительного микроподкравливания постепенно развивался дефицит железа в организме. Вероятно, что его усугубляло алиментарное недостаточное поступление Fe, витаминов, белков, нередко имеющее место у таких пациентов [144].

В ходе проведенного исследования показано значение дефицита Fe в развитии анемии у пациентов с экзофитной формой РЖ, обусловленного хроническим кровотечением из изъязвления опухоли, что также было подтверждено инструментальным исследованием методом ВЭГДС (рисунок 10).



В желудке по малой кривизне в области верхней трети опухоль с изъязвлением (указано стрелкой). Эндоскопическая картина рака верхней трети тела желудка, инфильтративно-язвенная форма.

Рисунок 10 – Пример, ВЭГДС картина больного З.А.Б., 66 л.

3.1.3 Исследование содержания провоспалительных цитокинов у больных раком желудка после проведенной неадьювантной химиотерапии

Гиперпродукция цитокинов воспаления, связанная с ответом иммунитета на опухоль, вместе с противоопухолевым эффектом вызывает и супрессию кроветворения, способствуя развитию анемии. Это было продемонстрировано в работе исследователей под руководством С.С. Бессмельцева в категории больных злокачественными заболеваниями лимфатической и кроветворной системы [12, 13, 71]. Однако данных о роли цитокинов воспаления у больных раком желудка получивших неоадъювантную химиотерапию и находящихся уже в фазе болезни, когда опухолевый рост остановлен в литературе не найдено. В связи с этим мы исследовали содержание ряда провоспалительных цитокинов у больных РЖ с анемией, а именно после неоадъювантной ХТ, перед плановым хирургическим лечением.

В основную группу включены пациенты с РЖ (n=46). Основные характеристики их представлены в таблице 10. В сыворотке крови, полученной у исследуемых больных, исследован следующий уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 бета (ИЛ-1β), интерлейкин 10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Параллельно оценили концентрацию этих же цитокинов и в группе здоровых лиц (n=21), взятых в качестве контрольной группы.

После проведенного анализа не выявлено статистически значимого различия уровня ФНО-α у исследуемых нами больных (n=46) составлял 3,3±2,9 пг/мл (0,6-7,6 пг/мл), в контрольной группе (n=21) – 3,9±2,8 пг/мл (0,4-15,2 пг/мл; p=0,61), что было незначимо статистически (рисунок 11). Не обнаружено статистической разницы содержания ИЛ-1β, у больных 1,9±0,7 пг/мл (0,3-18,2 пг/мл), в группе контроля – 1,2±0,4 пг/мл (0,01-9,6 пг/мл; p=0,35). ИЛ-10 у больных – 5,6±3,3 пг/мл (0,01-10,14 пг/мл), а в группе контроля – 2,8±1,3 пг/мл (0,01-8,7 пг/мл; p<0,05) В то же время содержание ИЛ-6 у пациентов

с анемией составило – 5,5±2,9 пг/мл (0,1-18,1 пг/мл), в контрольной – 2,5±2,0 пг/мл (0,1-11,1 пг/мл; p<0,02), что было статистически значимо выше. А известно, что роль ИЛ-6 заключена в стимуляции продукции гепсидина клетками печени, и, следовательно, при повышении концентрации может увеличиваться и уровень гепсидина.

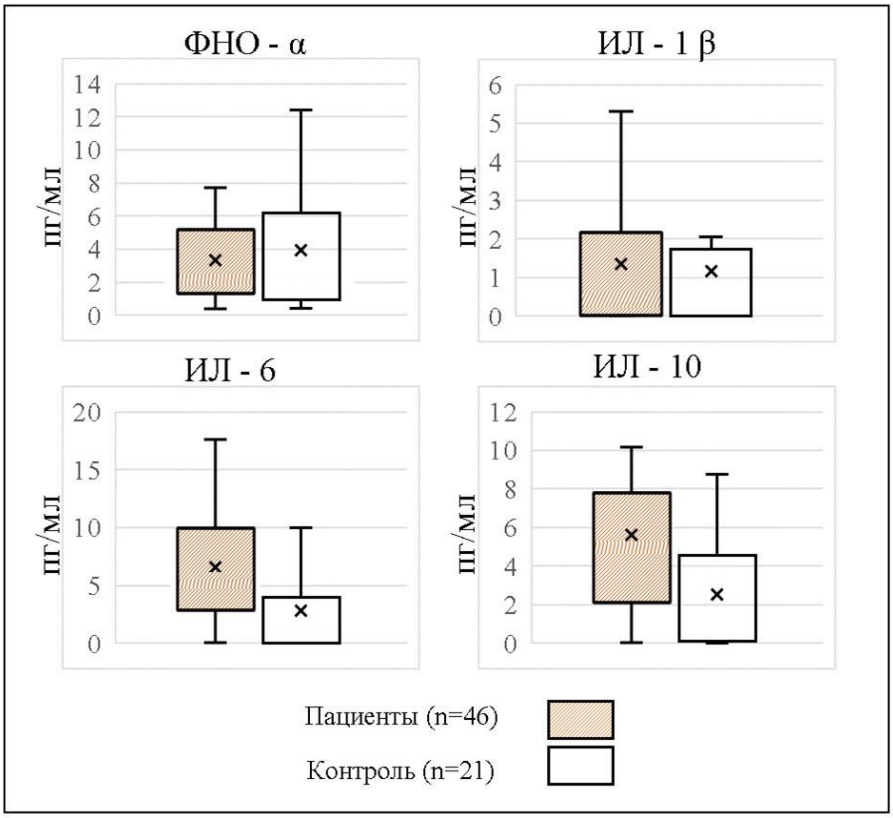


Рисунок 11 – Значения провоспалительных цитокинов у больных РЖ и здоровых лиц (контроль)

На основании выполненных анализов у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии мы пришли к заключению, что патогенез анемии у данной категории больных связан с рядом причин, включая дефицит железа, вследствие с геморрагического синдромома, недостаточного уровня эндогенного эритропоэтина в крови. Хотя однако мы не обнаружили существенной разницы содержания большинства провоспалительных цитокинов у исследуемых больных и здоровых лиц. Очевидно, это связано с предшествовавшим лечением – неоадъювантной химиотерапией, что привело к значительному снижению

опухолевой активности и, как следствие, уменьшению уровня цитокинов воспаления. Выявлено повышение ИЛ-6, а известно, что его роль заключена в стимуляции продукции гепсидина клетками печени, и, следовательно, при повышении концентрации может увеличиваться и уровень гепсидина.

3.1.4 Изучение влияния гепсидина на развитие анемии у больных раком желудка получивших неоадъювантную химиотерапию

В генезе анемии при злокачественных новообразованиях важную может роль играть повышение содержания гепсидина, оказывающего своё негативное действие на кинетику железа за счет блокады всасывания и нарушения выхода из депо, что приводит к функциональному дефициту Fe, и влияет на развитие анемии.

Для изучения влияния гепсидина на развитие анемии у больных раком желудка после ХТ исследовали группу пациентов (n=46, мужчин 27, женщин – 19; средний возраст 57,6±7,5 лет) (таблица 2), им проведено исследование уровня гепсидина. Для контроля одновременно исследовали уровень гепсидина в группе здоровых лиц (n=21, мужчин 10, женщин – 11; средний возраст 35,1±9,8 лет)

В ходе исследования выявлено, что уровень гепсидина у больных РЖ составил 18,01±3,6 пг/мл (от 0,8 до 99,6 пг/мл; n=46), а в группе контроля – 13,31±4,2 пг/мл (от 1,3до 73,2 пг/мл; n=21) (рисунок 12). Сопоставление полученных данных по обеим группам выявило, что статистически значимой разницы концентрации гепсидина у больных РЖ после неоадъювантной ХТ с анемией и у группы здоровых лиц не получено (p=0,63), хотя имеется тенденция к повышению уровня гепсидина у больных раком желудка (в единичных случаях).

Таким образом, выяснилось, что у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии патогенез анемии не связан с высокой продукцией гепсидина. Следовательно, у исследуемых больных

перераспределительный дефицит железа, однако в патогенезе анемии у них большую роль играет абсолютный дефицит железа в организме, связанный с хроническим кровотечением, а также недостаточным синтезом эндогенного эритропоэтина в крови.

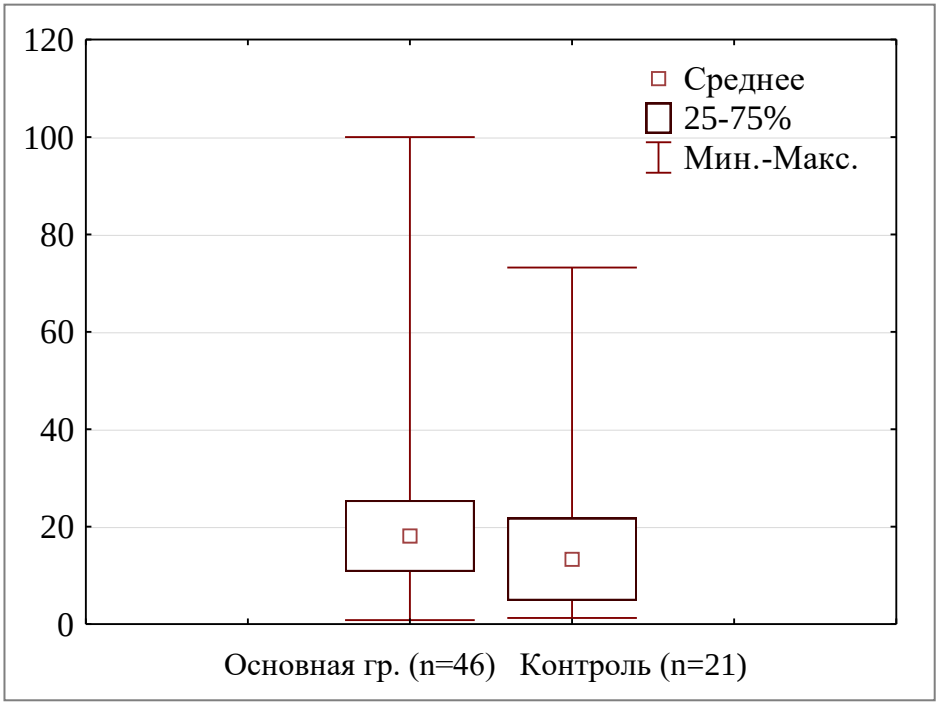


Рисунок 12 – Сравнение содержания гепсидина (пг/мл) у больных РЖ и здоровыми лицами (контроль)

Также, учитывая, что у больных имеет место абсолютный железодефицит, по-видимому, организм реагирует на снижение содержания Fe в крови, снижая продукцию гепсидина для увеличения выхода Fe из депо и повышения его всасывания в двенадцатиперстной и тонкой кишке. ИЛ-6 увеличен, а известно, что его роль заключена в стимуляции клеток печени, продуцирующих гепсидин и, следовательно, при повышении концентрации ИЛ-6 должен увеличиваться и уровень гепсидина. Но мы не видим значимых увеличений уровня гепсидина, т.к. у наших больных имеет место абсолютный дефицит железа, что компенсаторно и снижает выработку гормона гепсидина в печени. А кроме того, увеличение содержания ИЛ-6 хоть и статистически значимо, но, по-видимому, не имеет того порогового уровня, который бы позволил стимулировать дополнительную

продукцию гепсидина, как это наблюдается у нелеченных больных [9]. Соответственно справедливо заключение, что данной категории пациентов может быть вполне оправдано назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина и парентерального железа с вероятностью получения положительного ответа.

3.2 Эффективность коррекции анемии у больных раком желудка в предоперационном периоде

3.2.1 Характеристика пациентов, требующих коррекции анемии в предоперационном периоде

При РЖ после неоадъювантной ХТ у больных среди возможных осложнений химиотерапии выявляется анемия, которая может привести к отсрочке проведения противоопухолевой химиотерапии и оперативного лечения, что может сказаться на прогнозе. Учитывая результаты проведённого нами исследования (глава 3.1), причинами анемии у этих пациентов часто бывают неадекватная продукция собственного эритропоэтина, токсический эффект химиотерапии на эритропоэз, дефицит железа в организме, прежде всего абсолютный – обусловленный длительным геморрагическим синдромом из опухолевого очага, так и функциональный – обусловленный действием провоспалительных цитокинов, поэтому для коррекции анемии у больных в предоперационном периоде мы использовали эритропоэзстимулирующую терапию (препараты рекомбинантного эритропоэтина) и препараты внутривенного железа. Целесообразность параллельного назначения препаратов железа у онкологических больных обусловлена не только дефицитом железа в сыворотке, но и тем, что при стимуляции эритропоэза происходит быстрая пролиферация и дифференцировка клеток эритрона, в следствие чего потребляется большое количество железа на синтез гемоглобина, что может

усиливать дефицит Fe [3]. Кроме того, целесообразность внутривенного Fe обусловлена и нарушением всасывания железа при энтеральном его применении вследствие воспалительного явления в 12 перстной кишке.

Для терапии рекомбинантным эпоэтином альфа, показанием была анемия с уровнем Hb менее 100 г/л. Нашей целью было повышение концентрации гемоглобина более 100 г/л. Пороговый целевой уровень Hb составлял 120 г/л. Ввиду риска развития тромботических осложнений онкологическим больным более высокое повышение Hb не рекомендовано, так как ассоциировано с венозными и артериальными тромбозами [124, 182]. Через 3 недели от начала терапии и за двое суток до хирургического вмешательства оценивали эффективность терапии. В исследовании с использованием препаратов эритропоэтина для коррекции анемии включены пациенты с диагнозом рак желудка – основная группа (n=46). Относительно короткие сроки (3-4 недели) проведения эритроцитстимулирующей терапии для коррекции анемии были в связи с необходимостью оперативного лечения в период пока больной восстанавливался после цитостатической терапии (обычно после 4-го курса неоадъювантной химиотерапии).

В случаях, когда после трехнедельного периода уровня гемоглобина более 100 г/л не удалось достичь, то таким больным выполняли уже интраоперационно трансфузию эритроцитной взвеси для достижения уровня гемоглобина (более 100 г/л). Такая тактика ведения больного с анемией позволяла безопасно для его жизни выполнить хирургическое вмешательство на желудке. Отметим, что пациентов, которых мы включили в исследование, ранее готовили к хирургической операции лишь с помощью переливаний 1-3 доз донорских эритроцитов [37, 94]. Это было обосновано тем, что у них исходно была анемия, а во время операции вследствие кровопотери тяжесть анемии могла нарастать, усугубляя состояние больного. Именно таких больных, которым проводили коррекцию анемии с помощью трансфузий эритроцитов, мы и включили во группу (n=57) сравнения (таблица 2). Этим больным корригировали анемию как этап предоперационной подготовки к серьёзному хирургическому вмешательству – гастрэктомии или субтотальной резекции желудка.

Подробнные характеристики хирургических операций, объёма потери крови и течение послеоперационного периода у исследуемых больных представлены в главе 3.3.

3.2.2 Коррекция анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии при помощи эритропоэтинов и препаратов железа

С учетом патогенеза, для коррекции анемии у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии разработана схема с использованием рекомбинантного эритропоэтина альфа и препаратов парентерального железа (рисунок 13). Нами предложено за 21 день до планируемой операции внутривеннокапельно вводить железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер) – по 10-20 мг/кг массы тела (обычно по 1000 мг – расчёт по формуле Ganzoni) за 21сутки до хирургического лечения, а также рекомбинантный эритропоэтин подкожно (эпоэтин альфа – Эральфон) – по 150 МЕ/кг (обычно 12 000 МЕ на введение) три раза в неделю в течение 3-х недель.

Доза препарата железа (III) гидроксида олигоизомальтозата выражается в миллиграммах элементарного железа. Общая доза железа вычислялась по формуле Ganzoni:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела(кг) ×
× (нормальная концентрация Hb (15 г/дл) – концентрация Hb больного (г/дл)) ×
× коэффициент (2,4) + депонированное железо (500 мг)

За двое суток до предполагаемой хирургической операции выполнялся контроль клинического анализа крови. В случае неэффективности патогенетической коррекции, выполняли переливание эритроцитсодержащих компонентов крови. В нашем исследовании не было достигнуто целевого Hb с помощью эритропоэзстимулирующей терапии у четверых (8,7%) больных.

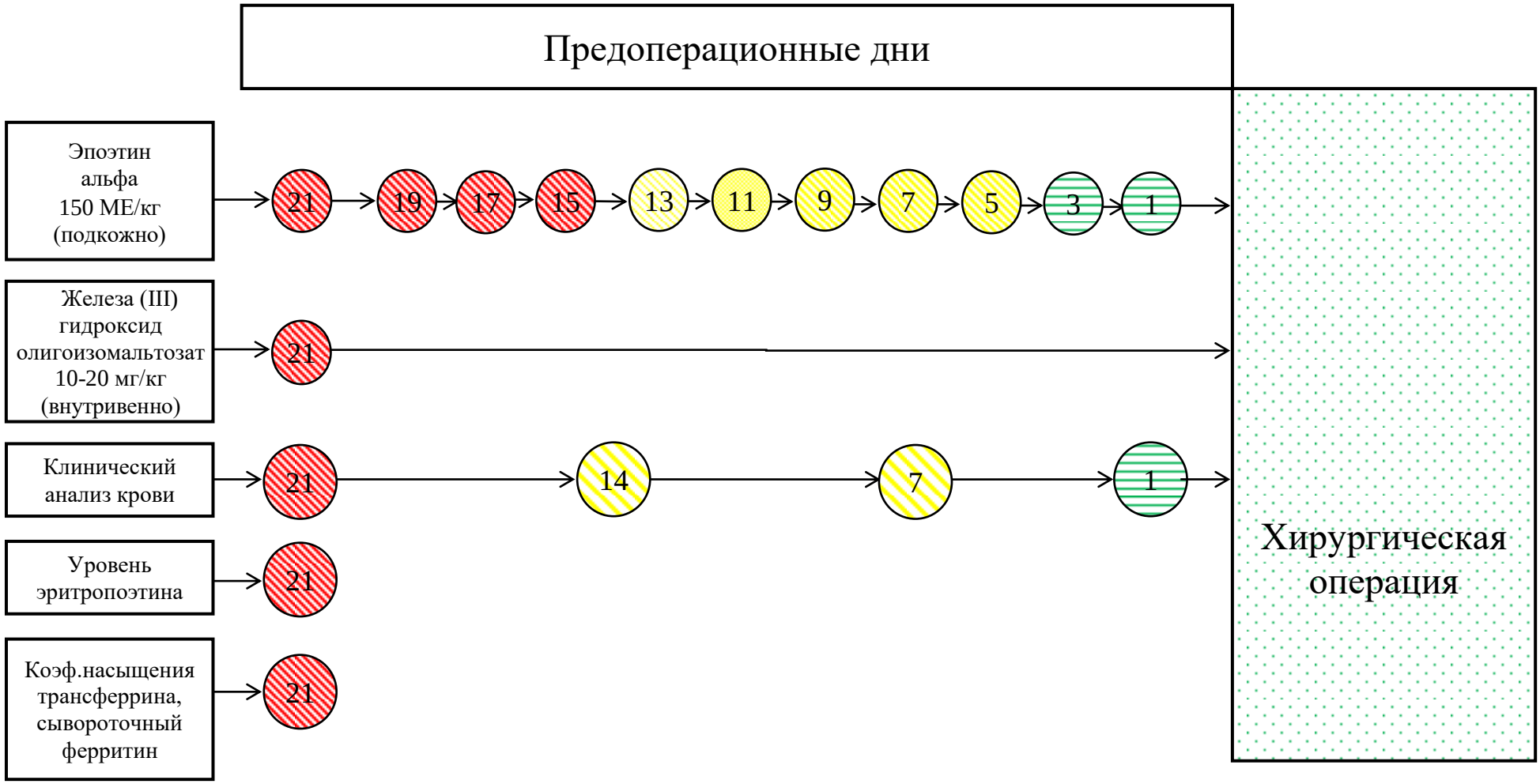


Рисунок 13 – Схема патогенетической коррекции анемии,

контроль анализов крови на этапе предоперационной подготовки

Для удобства в практической деятельности разработан алгоритм патогенетической коррекции анемии (рисунок 14).

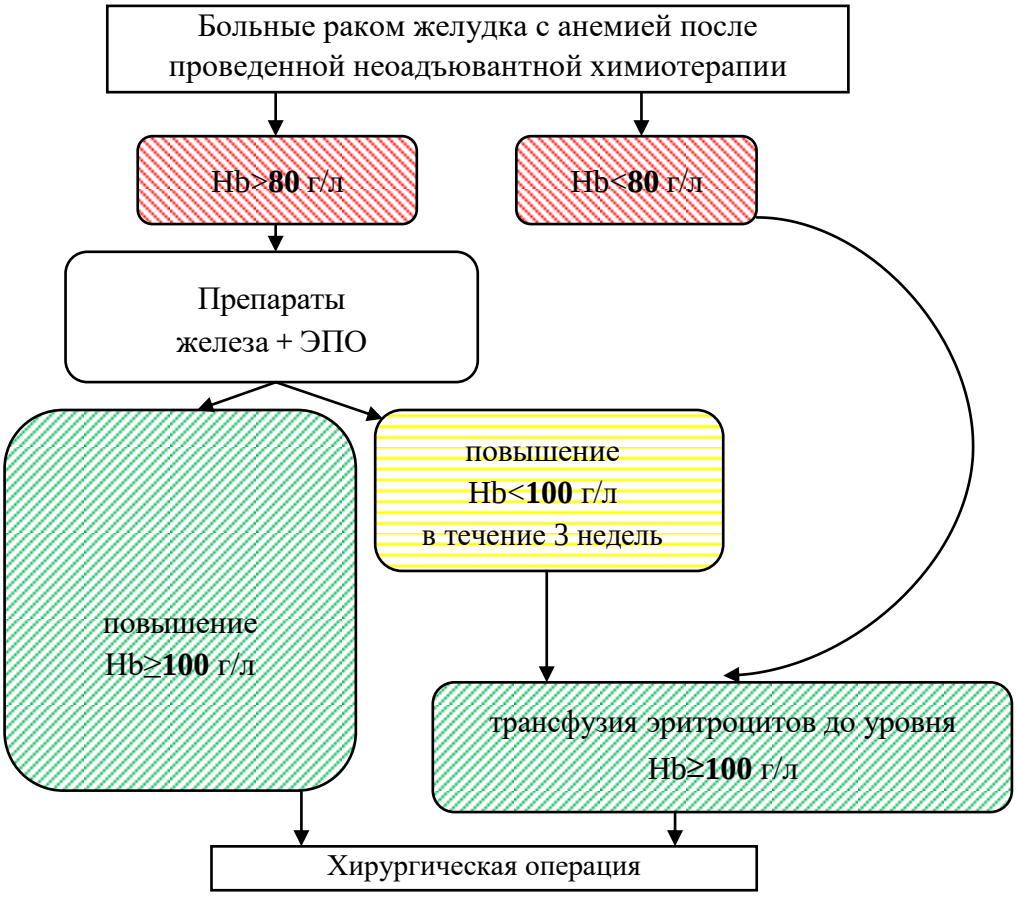


Рисунок 14 – Алгоритм коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии

У 42 (91,3%) из 46 больных раком желудка достигнут положительный ответ на проводимую гемостимулирующую терапию. Отметим, что показатель гематокрита у пациентов (рисунок 15) после коррекции эпоэтином альфа и внутривенным железом в среднем увеличился с 29,9±1,7% до 37,9±2,3% ($p<0,001$), гемоглобина – с 87,1±4,6 г/л до 105,3±5,2 г/л ($p<0,001$; $n=46$). За исследуемый период уровень гемоглобина повысился на 18,2±4,1 г/л (от 9,2 до 26,0 г/л). У 4-х пациентов (8,7%) в течение 21 дня выявлено увеличение содержания гемоглобина более чем на 20 г/л. Для того, чтобы избежать гипертонических кризов, тромбозов и др. необходимо учитывать динамику роста гемоглобина, мониторируя

состояние пациента, а в случае необходимости отменить введение препарата эпоэтина альфа (рисунок 15).

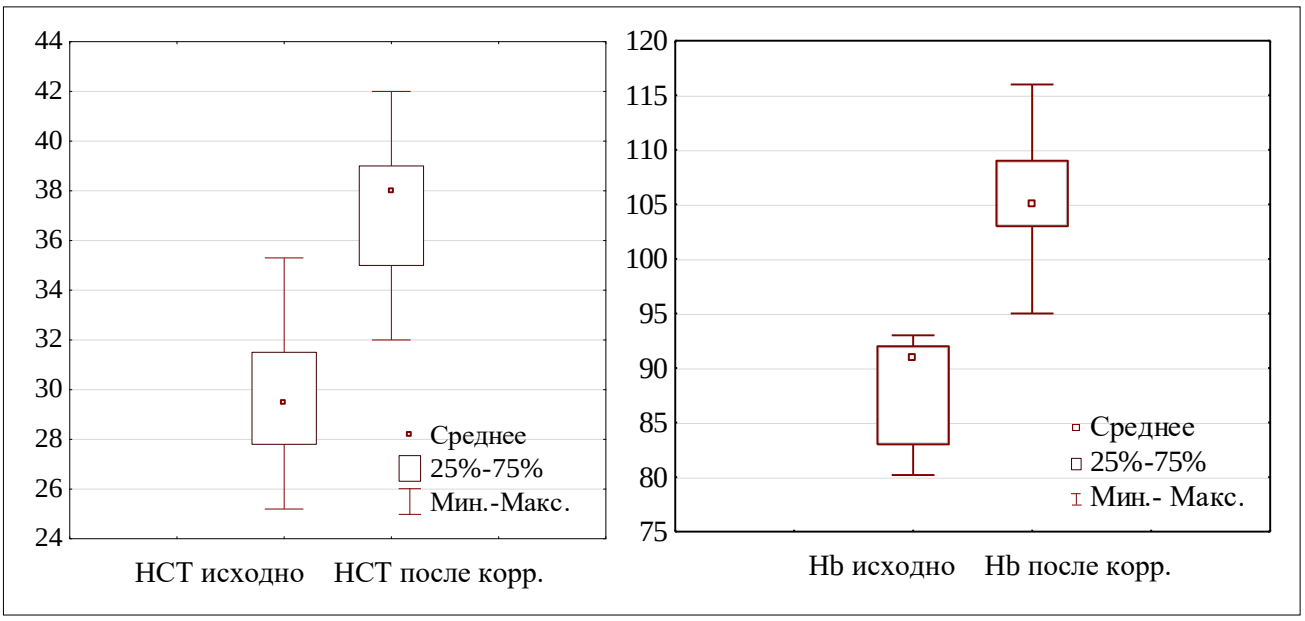


Рисунок 15 – Изменение показателей гематокрита (НСТ – %) и гемоглобина (Hb – г/л) в ходе коррекции анемии препаратами эпоэтина и внутривенного железа

Важно отметить, что в ходе нашего исследования ни у одного пациента повышение Hb выше 120 г/ л не было. Лишь у 3-х пациентов Hb был выше 110 г/л, но ниже 120 г/л. Не удалось достичь целевого уровня Hb в нашем исследовании лишь у 4 пациентов(8,7%), его значение составило 88-96 г/л (подъем Hb менее 10 г/л), и учитывая предстоящую интраоперационную кровопотерю, им проводили трансфузию 1 дозы эритроцитной взвеси, доводя показатель Hb до 100 г/л.

В ходе исследования выявлена достоверная обратная зависимость подъема уровня Hb от его начального значения ($r=-0,70$; $p<0,02$; $n=46$), т.е чем ниже уровень гемоглобина, тем больше была прибавка его за исследуемый период, что еще раз подчеркивает важность использования эритропоэзстимулирующей терапии у больных, имеющих не только легкую степень анемии, но и выраженную, не спешить с трансфузиями донорских эритроцитов. При этом

статистически значимой зависимости подъёма уровня Hb от возраста больных (r=0,28; p>0,05), пола (r=-0,15; p>0,05), и массы (r=0,22; p>0,05) не выявлено.

3.2.3 Предоперационная коррекция анемии с помощью трансфузий у больных раком желудка после проведенной химиотерапии

В качестве группы сравнения были взяты больные с диагнозом рак желудка после проведенной неоадъювантной ХТ (n=57) с анемией (уровень Hb 83,5±4,5 (от 75 до 93) г/л, гематокрита 27,2±2,4% (от 22% до 35%). Пациенты также различались по возрасту (41-78 лет; Me=61год) и полу (мужчин – 32, женщин – 27), как показано в таблице 5. Радикальное хирургическое лечение проводили аналогично первой группе (подробно в главе 3.3).

Анемия с уровнем гемоглобина ниже 99 г/л, гематокрита ниже 35% была показанием для трансфузий эритроцитов. Хотя в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» показанием для переливаний донорских эритроцитов являетс анемия с уровнем Hb 70-80 г/л, в нашем случае трансфузии проводили и при более высоком содержании гемоглобина ввиду того, что планировалось хирургическое вмешательство, при котором имеется риск кровопотери[65, 70]. Поэтому ТЭ проводили больным до повышения уровня гемоглобина ≥100 г/л. Эта тактика даёт возможность провести операцию на желудке безопасно для пациента.

Больным за 1-2 дня до предполагаемого хирургической операции выполняли трансфузию эритроцитной взвеси, подобранную по групповой принадлежности и фенотипу (AB(O), Rh, фенотипу cCeE, Келл) в количестве от 1 до 3 единиц. Объём трансфузий составил от 322 до 863 мл (676,8±32,1 мл).

Во время переливаний уровень гематокрита увеличился с 32,2±0,2% до 38,1±0,3% (p<0,001; n=57), гемоглобин с 83,5±4,5 г/л до 105,0±4,1 г/л (p<0,001; n=57), как показано на рисунке 16.

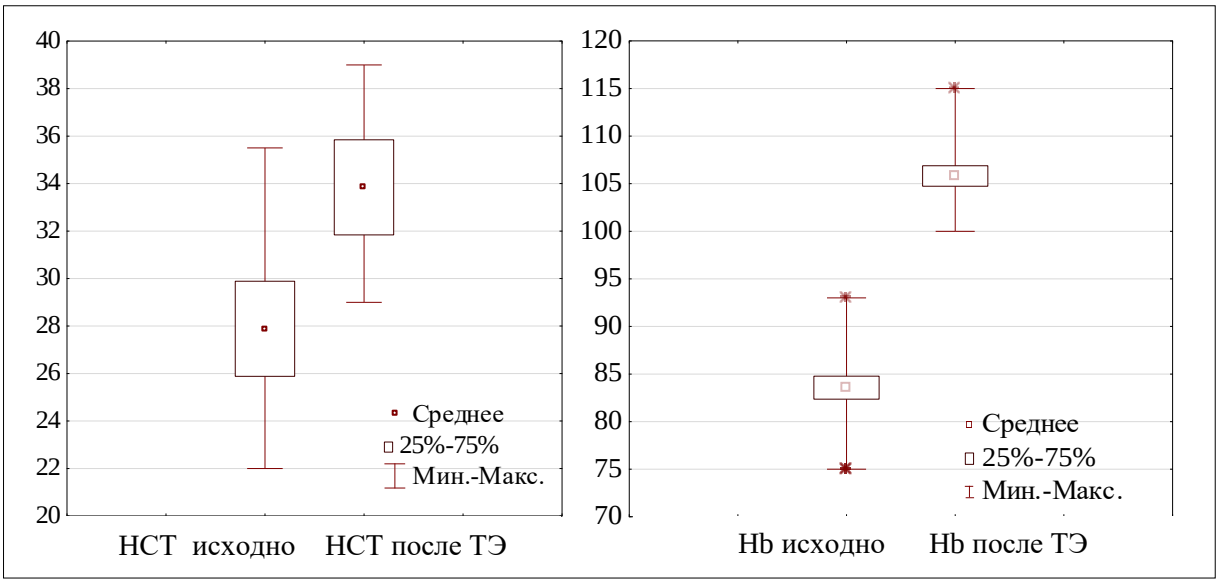


Рисунок 16 – Изменение показателей гематокрита (НСТ) и гемоглобина (Hb) после трансфузий эритроцитной взвеси

Нами выявлено статистически значимое повышение уровня гемоглобина на 9,0-38,0 г/л (22,2±6,3 г/ л; n=57; p<0,001). После проведённого анализа обнаружена статистически значимая обратная корреляция исходного содержания гемоглобина и количества единиц эритроцитов, потребовавшихся для коррекции анемии (r=-0,35; p<0,05; n=57), и объёма перелитых эритроцитсодержащих сред (r=-0,32; p<0,05; n=57). Кроме того, отмечена высокая обратная связь исходного уровня гемоглобина и последующей его прибавки в ходе трансфузии эритроцитов (r=-0,82; p<0,001; n=57), что показывает более высокую потребность в переливаниях эритроцитсодержащих сред у больных, у кого тяжесть анемии была выше. В то же время нам удалось установить связь прибавки уровня гемоглобина от объёма перелитых эритроцитов (r=0,75; p>0,05; n=57). Не получено зависимости прибавки гемоглобина от возраста (r=0,04; p>0,1), пола (r=0,05; p>0,1) и массы тела (r=-0,14; p>0,05).

3.2.4 Сравнение эффективности заместительной и патогенетической коррекции анемии при раке желудка после неоадъювантной химиотерапии в предоперационном периоде

Коррекция анемии с помощью патогенетического метода (назначение препаратов внутривенного железа и рекомбинантного эритропоэтина пациентам основной группы, n=46) позволило констатировать существенное повышение уровня гематокрита крови у пациентов с 30,9±0,4% до 38,5±0,3% (p<0,001, n=46), гемоглобина – с 87,7±1,0 г/л до 104,8±0,5 г/л (p<0,001; n=46).

В группе больных, получивших заместительную терапию трансфузиями эритроцитов (группа сравнения) выявлено повышение показателей: уровень гематокрита увеличился с 27,8±3,2% до 33,1±2,2% (p<0,001; n=57), содержание гемоглобина – с 83,5±4,5 г/л до 105,0±4,1 г/л. Динамика показателей красной крови детально представлена в таблице 11 для обеих групп – пациентов, получавших патогенетическую терапию (основная группа), и тех, кто получал трансфузии эритроцитной взвеси (группа сравнения).

Таблица 11 – Изменение показателей общего анализа крови у исследуемых больных раком желудка после проведения неоадъювантной ХТ

Показатель	1 группа (n=46) (основная группа)		2 группа (n=57) (группа сравнения)	
	исходно	перед операцией	исходно	перед операцией
RBC ($\times 10^{12}$/л)	3,2±0,6 (2,1-4,1)	3,9±0,7*** (3,7-4,9)	3,0±0,7 (1,8-3,9)	3,7±0,5*** (3,1-5,1)
HGB (г/л)	87,1±4,6 (80-93)	105,3±5,2*** (102-116)	83,5±4,5 (75-93)	105,8±4,1*** (100-115)
HCT (%)	29,5±2,5 (25,2-35,3)	37,2±2,4*** (32-42)	27,2±2,4 (22,2-35,2)	33,1±2,2*** (29,1-39,9)
Прибавка Hb (г/л)	17,2±3,9 (10-23,0)		22,2±6,3* (9-38,1)	
Примечание – *** – различия между исходными данными и после коррекции статистически достоверны (p<0,001). – * – различия статистически достоверны (p<0,05).				

Несмотря на то, что после терапии внутривенным препаратом железа и эпоэтином альфа повышение содержания гемоглобина была несколько меньше (17,2±3,9 г/л и 22,2±6,3 г/л; p=0,04), чем при трансфузии эритроцитов, у исследуемых лиц обеих групп был достигнут уровень гемоглобина более 100 г/л, что дало возможность выполнить хирургическое лечение своевременно, без отсрочки. В основной группе лишь четырем пациентам из 46 потребовалось выполнить гемотрансфузию для повышения гемоглобина до 100 г/л.

Важно подчеркнуть, что у пациентов первой группы на лечении препаратами внутривенного железа и эпоэтином альфа в последующем был постепенный прирост уровня гемоглобина на протяжении трех недель в отличие от второй, где скачок уровня гемоглобина констатирован лишь после трансфузии, так как этим больным выполняли трансфузию по 1-3 единицы эритроцитной взвеси. В дальнейшем больным выполнялись радикальные хирургические операции (см. главу 3.3). После хирургического лечения в обеих группах отмечено снижение уровней гемоглобина и гематокрита, ассоциированные с кровопотерей и гемоделюцией (после инфузионной терапии). Интраоперационная кровопотеря у наших больных составила в среднем 237±13,4 мл (125-400 мл) и не повлекла за собой экстренной необходимости в гемотрансфузиях. Однако в процессе лечения больных в послеоперационном периоде в первой группе через 7-10 дней (после хирургической операции) отмечался прирост уровня гемоглобина на 3-7 г/л, связанный с продолжающимся эффектом эритропоэтина альфа (период полувыведения эритропоэтина альфа составляет приблизительно 18 часов) и препарата железа. То есть эритропоэтин альфа и препарат железа сохранили свой эффект ещё в течение 1-2 недель (таблица 12). В то же время во второй группе уровень гемоглобина сохранялся практически на прежнем уровне.

Таблица 12 – Изменение содержания гемоглобина у больных в периоперационном периоде по поводу операции на желудке

Группы больных	Уровень HGB (г/л) До хирургической операции		Уровень HGB (г/л) после хирургической операции	
	исходно (1 сутки)	перед операцией (21 сут.)	1 день после операции (23 сут.)	7-10 дни после операции (30-34 сут.)
1 группа (n=46) (основная группа) (г/л)	87,1±4,6 (80-93)	105,3±5,2*** (102-116)	96,2±3,9 (89-104)	99,81±3,0* (95-115)
2 группа (n=57) (группа сравнения)	83,5±4,5 (75-95)	105,8±4,1*** (100-115)	97,2±2,8 (87-109)	95,4±3,8 (91-114)
Примечание – *** – различия между исходными данными и после коррекции статистически достоверны (p<0,001); * – различия между двумя группами по прибавке гемоглобина в ходе коррекции статистически достоверны (p<0,05).				

Во второй группе больных, получивших трансфузии эритроцитов уровень гемоглобина даже имел тенденцию к снижению, статистически не значимую.

Мы продемонстрировали изменение уровня гемоглобина в периоперационном периоде у исследуемых больных на рисунке 17.

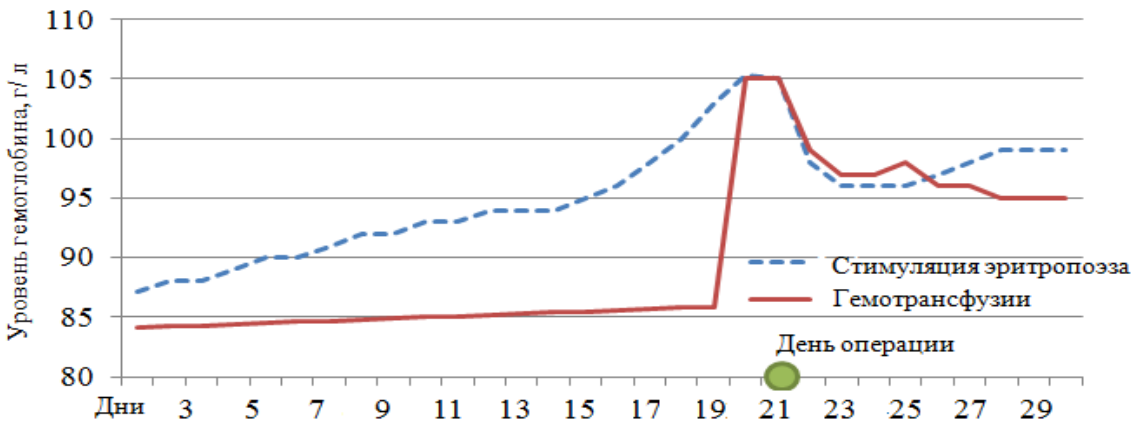


Рисунок 17 – Изменение уровня гемоглобина в периоперационном периоде у исследуемых больных

Как видно из графика, у больных обеих групп исходные значения гемоглобина были похожи. Непосредственно перед хирургическим вмешательством концентрация Hb была схожа ($p>0,1$), в ходе операции из-за кровопотери и гемоделюции снижение содержания гемоглобина в обеих группах было в равной степени, однако через 7-10 дней в основной группе уровень Hb повысился с 96,2±3,9 до 99,81±3,0 ($p<0,05$).Однако сразу после трансфузии эритроцитной взвеси появилась фебрильная лихорадка, сопровождавшаяся ознобом, повышением температуры до 37,4-38,5 °С у восьми (14,1%) пациентов, у 6 больных (10,5%) повышение артериального давления до 170/110 мм рт. ст. Заметим, что на фоне эритропоэзстимулирующей терапии лишь у одного пациента(2,2%) было выявлено повышение температуры тела до 37,8 °С, длившееся 4 часа и купировавшееся приёмом 0,5 г парацетамола.

Таким образом в ходе сравнительного анализа эффективности патогенетической и заместительной терапии существенной разницы мы не получили. Однако на фоне трансфузий чаще констатировалась фебрильная лихорадка. Кроме того, у пациентов, получавших препараты эпоэтина и парентерального железа, отмечено последовое увеличение гемоглобина через 7-10 дней после хирургического лечения, что демонстрирует свои преимущества перед заместительной терапией

3.3 Сравнительный анализ послеоперационных осложнений у больных раком желудка после неоадъювантной химиотерапии и предоперационной коррекцией анемии

3.3.1 Анализ видов радикальных оперативных вмешательств у пациентов с раком желудка

В основной группе больных с применением разработанной программы коррекции анемии выполнено 32 (69,6%) гастрэктомии, 12 (26%) дистальных субтотальных резекций, 2 (4,4%) проксимальные резекции желудка. В группе сравнения проведены аналогичные операции: гастрэктомий – у 36 (63,2%) пациентов, дистальных субтотальных резекций желудка – у 18 (31,6%), проксимальных резекций желудка у 3 (5,3%) пациентов (таблица 13).

Таблица 13 – Виды выполненных операций

Операция	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	количество, %	количество, %
Гастрэктомия	32 (69,6%)	36 (63,2%)
Дистальная субтотальная резекция желудка	12 (26%)	18 (31,6%)
Проксимальная резекция желудка	2 (4,4%)	3 (5,3%)

В исследуемых группах отсутствовали межгрупповые различия ($p>0,05$), что позволило проводить сравнительный анализ.

3.3.2 Анализ объема интраоперационной кровопотери при различных вариантах хирургического вмешательства

Объём интраоперационной потери крови оценивали путём взвешивания салфеток, а также по объёму в резервуаре электроаспиратора. В целом по обеим группам у наших пациентов средняя кровопотеря в период оперативного вмешательства составила 237±13,4 мл (125-400 мл) (рисунок 18).

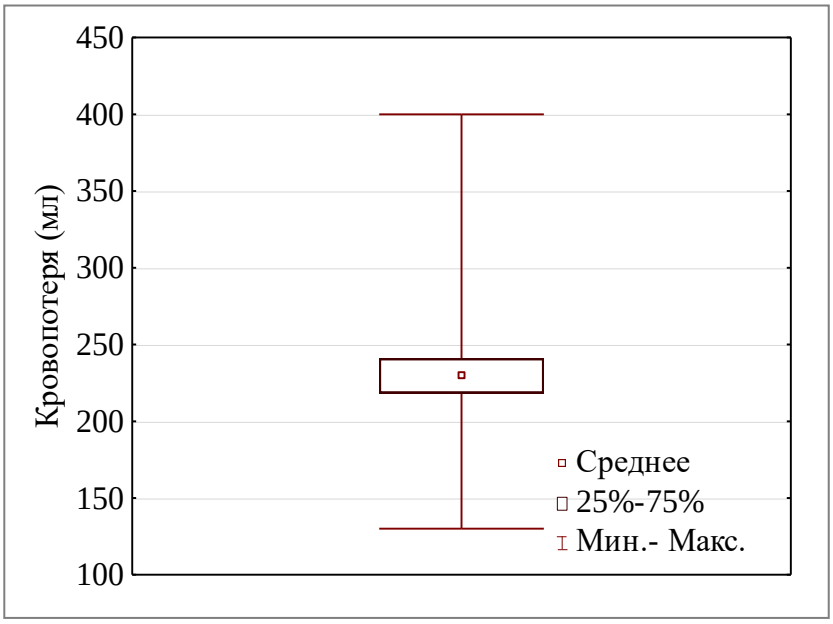


Рисунок 18 – Объём интраоперационной кровопотери при операциях на желудке

При сравнительном анализе объёмов кровопотери во время проведения аналогичных вариантов операций не установлено статистической их значимости (p>0,05) (таблица 14).

Таблица 14 – Объем интраоперационной кровопотери

Операция	Объём кровопотери (мл)
Гастрэктомия (n=68)	312±12
Дистальная субтотальная резекция желудка (n=30)	224±17
Проксимальная резекция желудка (n=5)	271±16

Так, при гастрэктомии средний объем кровопотери составлял 312±12 мл, при дистальной субтотальной резекции желудка 224±17 мл а при проксимальных резекциях желудка 271±16 мл. Анализ показал, что малая интраоперационная кровопотеря достигалась за счет использования современных средств хирургического гемостаза (биполярный ультразвуковой скальпель, монополярная коагуляция, гемостатические губки, одноразовые сшивающие аппараты с наложеним многорядных швов) и отработанной техники операций хирургами, опытом операционных сестёр, анестезиологов. Для наглядности на рисунке 19 отражен объем кровопотери при онкологических операциях на желудке.

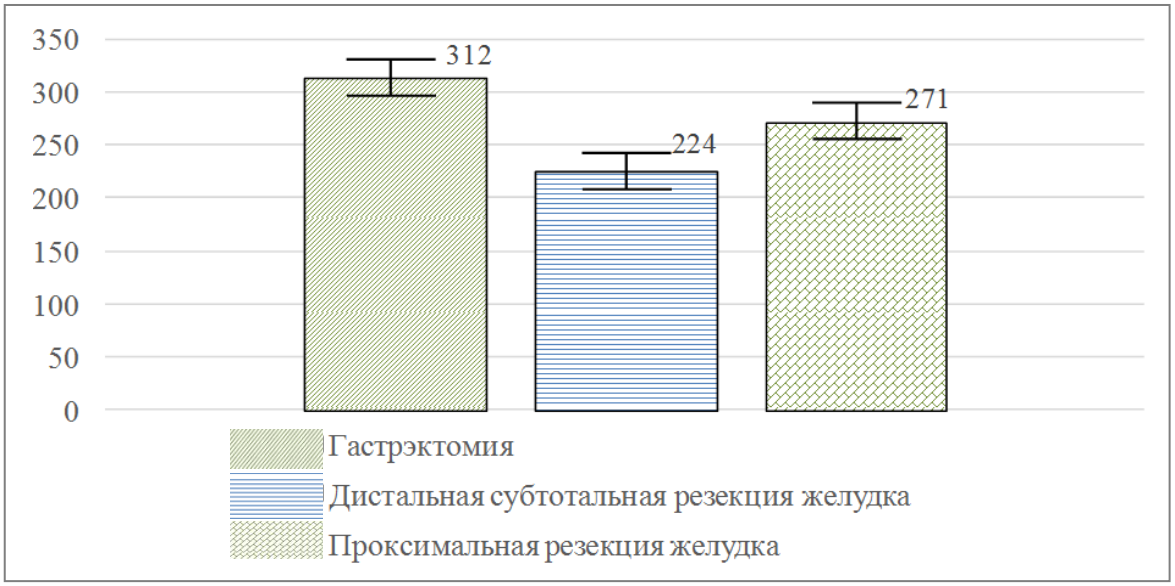
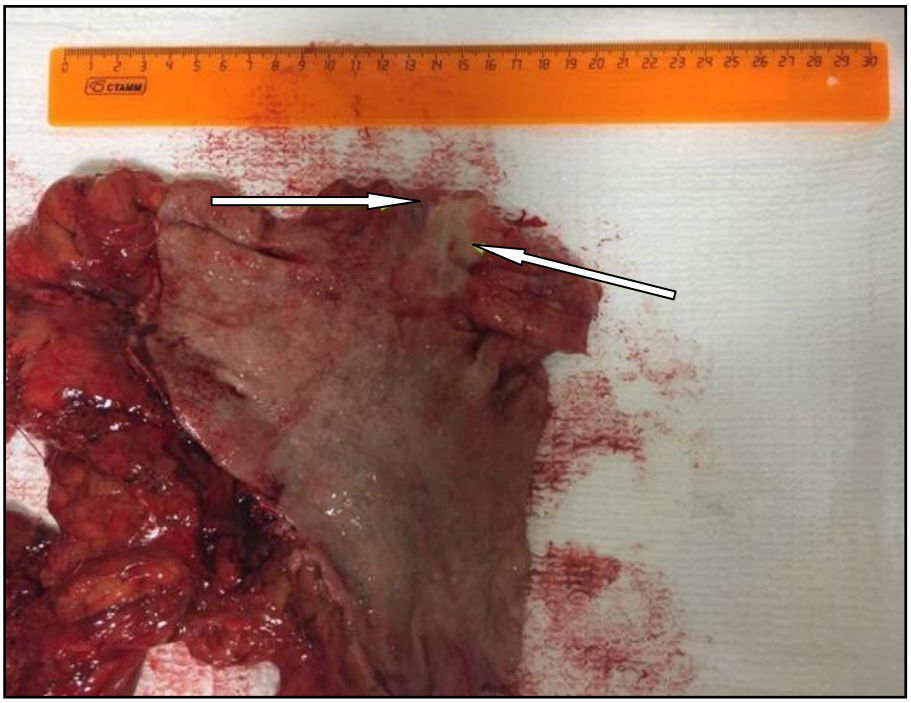


Рисунок 19 – Объём интраоперационной кровопотери
при разных видах хирургических операций на желудке

При подобного рода операциях в прошлом интраоперационная кровопотеря могла достигать 900 мл (с учетом объема крови в составе удаленного или резецированного желудка). Для восполнения такого объема потери крови гемотрансфузии выполнялись в интра- и послеперационном периоде.

В настоящее время, как показало проведенное исследование, кровопотеря не превышала 450 мл, что не требовало дополнительной трансфузии эритроцитов ни у одного пациента. Однако важно принимать ко вниманию, что измеряемая обычно потеря крови не совпадает с настоящими значениями. Для оценки

интраоперационной кровопотери клиницистам важно также учитывать потерю крови, с составе удаленного или резецированного желудка и клетчатки, объём которых достигает 350-450 мл (объем крови в гистологическом препарате 150-200мл) [19, 22] (рисунок 20).



Стрелками показана опухоль желудка.

Рисунок 20 – Удаленный желудок (разрезан) с опухолью кардиального отдела. Препарат с большим и малым сальниками, регионарными лимфатическими узлами (удалены одним блоком)

3.3.3 Анализ постоперационных осложнений у больных раком желудка, получивших коррекцию анемии

Несмотря на совершенствование методов предоперационной подготовки и послеоперационного ведения с внедрением современных методов респираторной и кардио-васкулярной поддержки, а также эффективной хирургической техники,

проблема послеоперационной летальности как в ранние сроки, так и в отдалённые, остаётся весьма актуальной.

Проанализировали 103 хирургических вмешательства по поводу РЖ. Из 46 оперированных пациентов осложнения возникли у 17 (36,9%) в основной группе и у 27 (47,3%) из 57 больных в группе сравнения. Следует отметить, что нехирургические осложнения в значительной мере превалировали над хирургическими (таблица 15).

Таблица 15 – Виды осложнений в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения

Послеоперационные осложнения	Основная группа (n=46) n, %	Группа сравнения (n=57) n, %
Нарушение сердечного ритма	5 (10,9%)	7 (12,3%)
Транзиторные ишемические атаки	3 (6,5%)	4 (7,0%)
Острый панкреатит	3 (6,5%)	5 (8,8%)
Нагноение швов послеоперационной раны	2 (4,4%)	5 (8,8%)
Анастомозит	3 (6,5%)	4 (7,0%)
Экссудативный плеврит	1 (2,2%)	2 (3,5%)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (2,2%)	2 (3,5%)
Энцефалопатия III степени	2 (4,4%)	2 (3,5%)
Несостоятельность швов анастомоза	–	1 (1,8%)
Острый инфаркт миокарда	1 (2,2%)	1 (1,8%)
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	–	1 (1,8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,2%)	1 (1,8%)
Послеоперационная пневмония	1 (2,2%)	1 (1,8%)
Послеоперационное кровотечение	2 (4,4%)	1 (1,8%)
Летальный исход	2 (4,3%)	4 (7,0%)
Примечание – относительные величины послеоперационных осложнений между I и II группами не имели статистически значимых различий (p>0,05).		

В обеих группах в разной степени наблюдались сердечно-сосудистые осложнения, из них превалировали: нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий, экстрасистолии, зафиксированы у 5 больных в основной группе и у 7 больных в группе сравнения, купированы в первые три дня после операции. Транзиторные ишемические атаки (очаговая ишемия головного мозга, которая вызывала преходящие неврологические симптомы и не сопровождалась инфарктом мозга) у 3 больных в основной группе и 4 больных в группе сравнения. Острая сердечно-сосудистая недостаточность констатирована у 1 больного в основной группе и 2-х больных в группе сравнения. Энцефалопатия III степени возникла в раннем послеоперационном периоде у 1 больного в основной группе и 2 больных в группе сравнения.

При анализе послеоперационных осложнений видно, что наиболее часто встречался острый панкреатит, который наблюдался у 3 пациентов в основной группе и у 5 – в группе сравнения.

Следует отметить, что несостоятельность швов анастомоза возникла у 1 пациента в группе сравнения: после выполнения гастрэктомии, которую диагностировали методом рентгеноскопии был выявлен затек контрастного вещества на протяжении 3 см. Больной получал консервативное лечение: продолженное питание через зонд, антибактеральную терапию (амоксиклав 1,2 грамма три раза в день на протяжении 10дней). Через 20 дней после операции на фоне проводимой терапии несостоятельность швов эзофагоеюнального анастомоза закрылась.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность у наших пациентов развилась вследствие длительно существующей хронической сердечной недостаточности и проявилась в виде гипотонии на фоне возникшего острого панкреатита, была отмечена у 1-го пациента в основной группе и у 2-х в группе сравнения. Сердечно-сосудистая недостаточность усугубилась на 2-3 сутки послеоперационного периода и потребовала длительного проведения вазопрессорной поддержки. Однако с прогрессированием данного осложнения у представленных пациентов справиться не удалось, что привело к летальным исходам.

У 1 больного из группы сравнения имела место тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, что стало причиной смертельного исхода.

Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу констатировано по 1 случаю в каждой группе. У 1 больного в группе сравнения данное осложнение способствовало развитию полиорганной недостаточности, которая в свою очередь привела к летальному исходу.

У 1 пациента основной группы послеоперационный период осложнился острым инфарктом миокарда, который в последующем привел к смерти.

Таким образом, летальные исходы в основной группе были констатированы у 2 пациентов (4,4%), в группе сравнения у 4 пациентов (7,0).

Желудочно-кишечное кровотечение из швов анастомоза возникло у 1 больного в первой группе и у 2 во второй группе. Данное осложнение было выявлено в течение первых трёх часов после операции. У 2-х пациентов отмечался геморрагический синдром, но кровотечение было купировано консервативными мероприятиями (назначением гемостатических средств). Пациенту основной группы консервативные меры не дали результата, что потребовало выполнения эндоскопического гемостаза с положительным эффектом. Источником кровотечения у больных были места механического аппаратного шва, при наложении пищеводно-тонкокишечного анастомоза цикулярными сшивающими аппаратами с тремя рядами танталовых скрепок при выполнении гастрэктомии.

Нагноение лапаротомной раны диагностировано у 2 больных в основной и у 5 больных в группе сравнения. Больным назначались антибактериальные средства (амоксиклав 1,2 г три раза в день на протяжении 7-10 дней). Данное осложнение привело к ухудшению течения послеоперационного периода, но полностью разрешилось благодаря консервативным мероприятиям.

В целом, по обеим группам больных с осложнениями удалось справиться у 38 пациентов, однако у 6 больных наступил летальный исход. Причиной смерти больных в раннем послеоперационном периоде были острая сердечная

недостаточность, острая ишемия миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), как показано в таблице 16.

Таблица 16 – Причины летальных исходов в раннем послеоперационном периоде

Причина	Основная группа (n=46) n, %	Группа сравнения (n=57) n, %
Острая сердечно-сосудистая недостаточность и гипотония	1 (2,2)	2(3,5)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,2)	0
Инфаркт миокарда	0	1(1,8)
Синдром полиорганной недостаточности	0	1 (1,8)
Всего:	2 (4,4)	4 (7,0)

Анализ пребывания больных после хирургического лечения показал, что медиана длительности послеоперационного периода до выписки составила 11 (7-12) суток у больных в основной группе и 14 (12-18) суток в группе сравнения (p>0,05), больные выписаны в удовлетворительном состоянии. В основной группе средний уровень гемоглобина в клиническом анализе крови у пациентов перед выпиской составил 113,6±14,3, а в группе сравнения – 102,4±18,3 г/л. При этом важно отметить, что с анемией средней степени тяжести выписано на амбулаторное лечение 4,4% (n=2; Hb 92 г/л и 98 г/л) пациентов в основной группе и 5% (n=3; Hb 94, 95 и 99 г/л) в группе сравнения (p>0,05), остальные пациенты имели лёгкую анемию с Hb>100 г/л.

Пациентов, выписанных из стационара с анемией, продолжали наблюдать амбулаторно, контролируя гемограмму; за время наблюдения в течение 90 дней анемия разрешилась у 94,7% основной группы и 91,2% группы сравнения, были даны рекомендации по коррекции анемии амбулаторно. Таким образом установлено, что при использовании патогенетической терапии для коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка после

проведенной неоадъювантной химиотерапии можно добиться значительного снижения потребности этих пациентов в трансфузионной терапии.

В качестве иллюстрации приводим клинические наблюдения.

Наблюдение № 1

Пациент Г.А.Г., 77 лет, обратился в поликлинику 01.03.2021 г. с жалобами на умеренные боли в эпигастральной области. Из анамнеза заболевания известно, что длительно наблюдался у гастроэнтеролога в связи с язвенной болезнью желудка. Проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия: «в области субкардии на малой кривизне с переходом на заднюю стенку на 2,5-3,0 см ниже зубчатой линии, определяется инфильтративная карцинома размерами 10×10 см» (рисунок 21).

Рисунок 21 – ВЭГДС больного Г.А.Г., 77 л.

Выполнена биопсия желудка в области опухоли. После проведенного гистологического исследования установлена низкодифференцированная аденокарцинома желудка (рисунок 22). В ходе иммуногистохимического исследования выявлено что опухоль является отрицательной по гиперэкспрессии HER2/neu (0).

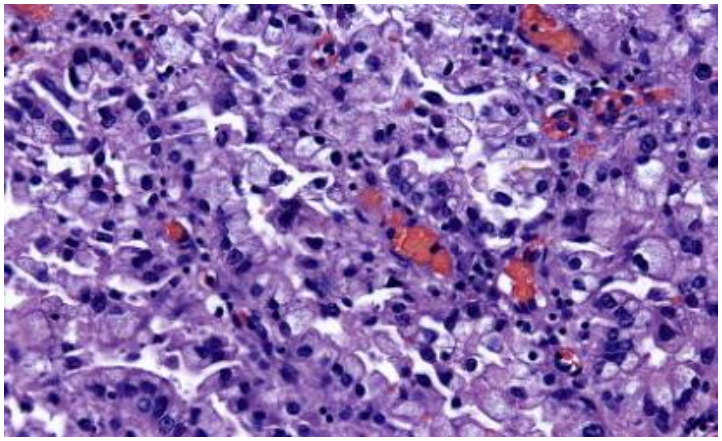


Рисунок 22 – Гистологическое строение опухоли больного Г.А.Г., 77 л., окраска гематоксилином и эозином, низкодифференцированная аденокарцинома(× 200)

Так же проведены дополнительные исследования:

1) Рентгеноскопия желудка (15.03.2021 г.): начиная от субкардии определяется деформация верхней трети тела желудка за счет бугристой инфильтрации, распространяющейся по малой кривизне с переходом на заднюю стенку на протяжении 9,0-10,0 см, перистальтика активная в выходном отделе желудка, эвакуация не нарушена, луковица 12-перстной кишки не изменена, нисходящая петля – без особенностей. Заключение: Рентгенологическая картина рака верхней трети тела желудка (рисунок 23).

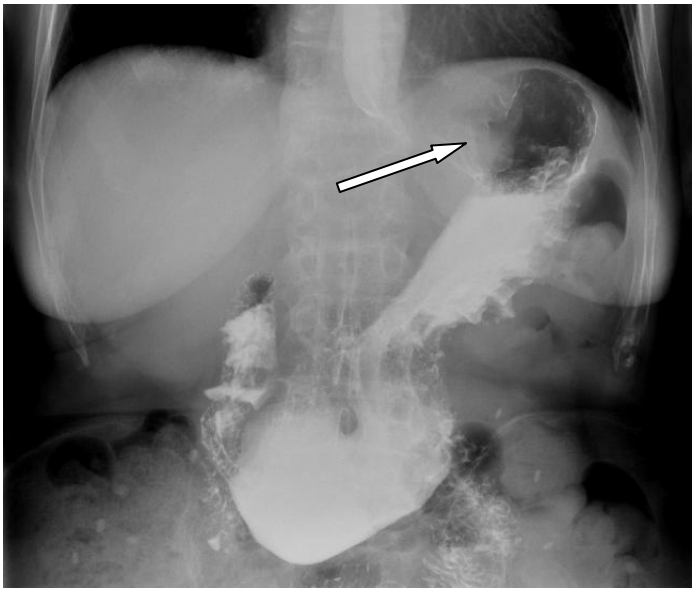


Рисунок 23 – Рентгеноскопия больного Г.А.Г., 77 л., стрелкой указана опухоль

2) Компьютерная томография грудной клетки и органов брюшной полости с контрастированием (17.03.2021 г.): заключение: Очаг Гона в С4 правого легкого – 3 мм. Плевродиафрагмальные спайки. Определяется патологическое образование верхней трети желудка по малой кривизне с утолщением ее стенки, распространяющееся до серозной оболочки. Признаков поражения лимфатических узлов не выявлено.

3) Диагностическая лапароскопия (21.03.2021 г.). Заключение: отдаленные метастазы не выявлены.

Установлен диагноз: рак кардиального отдела желудка cT3N0M0 IIA ст. Осложнение: гипохромная анемия I ст. Сопутствующий, из анамнеза жизни выявлено: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. ГБ II стадии, мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, пигментная дегенерация сетчатки обоих глаз с исходом в амавроз.

Больной обсуждён на онкологическом консилиуме, где назначена неоадъювантная химиотерапия по схеме FOLFOX (Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Кальция фолинат 400 мг/м² в/в внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день +2400 мг/м² в течение 46-48 часов внутривенно при помощи помпы дозатора в 1-2-й день 14-ти дневного курса). Больному проведено 4 курса химиотерапии. После химиотерапии по данным КТ, ФГДС отмечалась стабилизация опухолевого процесса. Пациента обсудили на мультидисциплинарном врачебном консилиуме (химиотерапевт, радиолог, хирург) и приняли решение о выполнении радикального хирургического лечения в объеме расширенной гастрэктомии.

Уровень Hb на момент начала подготовки пациента к хирургической операции составил 88,3 г/л, эритроциты $3{,}1\times10^{12}$/л, гематокрит 28,8%. Выявлено снижение сывороточного железа до 6,5 мкмоль/л, ферритина 15,7 нг/мл, эритропоэтин составил 49 МЕ/ мл (таблица 17). Для коррекции анемии больному за три недели до предполагаемой хирругической операции вводили рекомбинантный эритропоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно (по 12 000 МЕ) 3 раза в неделю, а так же железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000 мг в растворе 250 мл натрия хлорида 0,9% внутривенно однократно (рисунок 13).

Таблица 17 – Показатели сыворотки крови перед патогенетической терапией у пациента Г.А.Г., 77 лет

Показатель	Значения
Эндогенный эритропоэтин (мМЕ/мл)	52,6
Концентрация сывороточного железа (мкмоль/л)	6,5
Ферритин (мкг/л)	15,7
Коэффициент насыщения трансферрина железом (%)	13,8

Через три недели после начала коррекции анемии уровень гемоглобина составил 105,7 г/л. (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели общего анализа крови пациента на фоне патогенетической терапии и послеоперационного лечения пациента Г.А.Г., 77 лет

Показатели крови до хирургического лечения (на фоне гемостимулирующей терапии)			Показатели крови после хирургического лечения	
Исследование	1 сутки	21 сутки	1 сутки	7 сутки
Гемоглобин	88 г/л	105 г/л	96 г/л	102 г/л
Эритроциты	$3{,}1\times10^{12}$/л	$3{,}7\times10^{12}$/л	$3{,}1\times10^{12}$/л	$3{,}3\times10^{12}$/л
Гематокрит	28,8%	35,8%	31,4%	31,7%
Тромбоциты	182×10^{9}/л	194×10^{9}/л	224×10^{9}/л	228×10^{9}/л
Лейкоциты	$5{,}4\times10^{9}$/л	$6{,}9\times10^{9}$/л	$15{,}3\times10^{9}$/л	$9{,}7\times10^{9}$/л
MCV	83 фл	80 фл	83 фл	82,8 фл
MCH	28пг	29 пг	29 пг	30 пг
MCHC	337 г/дл	351 г/дл	322 г/дл	331 г/дл
RDW	13%	18%	14%	15%

Больному проведена расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2.

После выполнения верхне-срединной лапаротомии асцита, признаков канцероматоза брюшины не обнаружено. При ревизии в верхней трети тела желудка на задней стенке, ближе к малой кривизне, определялась диффузно-инфильтративная опухоль, не прораставшая серозную оболочку.

При вскрытии сальниковой сумки выявлен умеренный спаечный процесс. Большая кривизна желудка мобилизована с большим сальником. Лимфатические узлы правой желудочной артерии смещены на препарат. Рассечен малый сальник. Перевязана и пересечена правая желудочная артерия. После обработки правой желудочно-сальниковой артерии двенадцатиперстная кишка прошита линейным аппаратом УО-60, после чего была пересечена (культя ее перитонизирована). Левая желудочная артерия перевязана у места отхождения от чревного ствола и пересечена. Лимфатические узлы левой желудочной артерии смещены на препарат. Выполнена лимфодиссекция в объеме D2. Обработаны короткие сосуды желудка. Пищевод пережат мягким жомом и пересечен. С помощью циркулярного сшивающего аппарата Грена № 25 наложен пищеводно-кишечный анастомоз (позадиободочный Y-образный). Отверстие в слепом отрезке тощей кишки после извлечения аппарата ушито с помощью линейного аппарата УО-60. Межкишечный (тонко-тонкокишечный) анастомоз бок в бок наложен вручную. Все линии механических швов укрыты узловыми швами. Дренаж через отдельный разрез в подпеченочное пространство. Назоеюнальный зонд заведен за межкишечный анастомоз.

Пациент во время операции получал инфузионную терапию внутривенно 1000 мл раствора Рингера, мафусол 500 мл. При оценке интраоперационной кровопотери суммарный объем составил 240 мл и дополнительно в препарате 200 мл. При этом уровень Hb снизился со 105,7 до 96,6 г/л (таблица 19).

Послеоперационный период протекал без осложнений и больной выписан на 10 сутки после операции со стабильным уровнем Hb 102,7 г/л и с последующим увеличением его до нормального уровня (136 г/л) через 3 месяца без дополнительной терапии.

Наблюдение № 2

Пациент Ш.П.Н., 62 г., поступил на онкологическое отделение с жалобами на боли верхнем отделе живота, тошноту после приёма пищи. Из анамнеза жизни выяснено, что при обследовании в амбулаторных условиях по данным ультразвукового исследования брюшной полости выявлено образование препилорического отдела желудка.

По результатам ВЭГДС заподозрен диагноз – рак препилорического отдела желудка, инфильтративная форма роста (рисунок 24). Хронический атрофический гастрит. Выполнена биопсия опухоли.

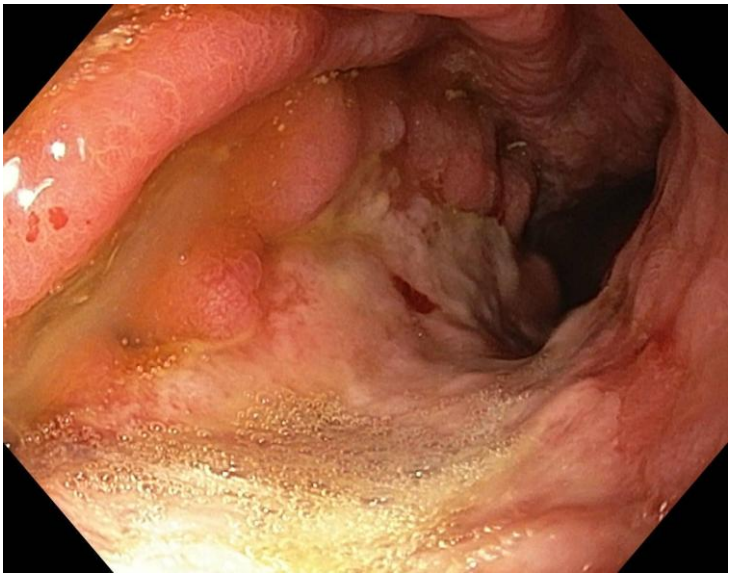


Рисунок 24 – ВЭГДС больного Ш.П.Н., 62 г.

При исследовании гистологического препарата определена аденокарцинома G3 (рисунок 25). С помощью иммуногистохимического исследования: опухоль является отрицательной по гиперэкспрессии HER2/neu (0).

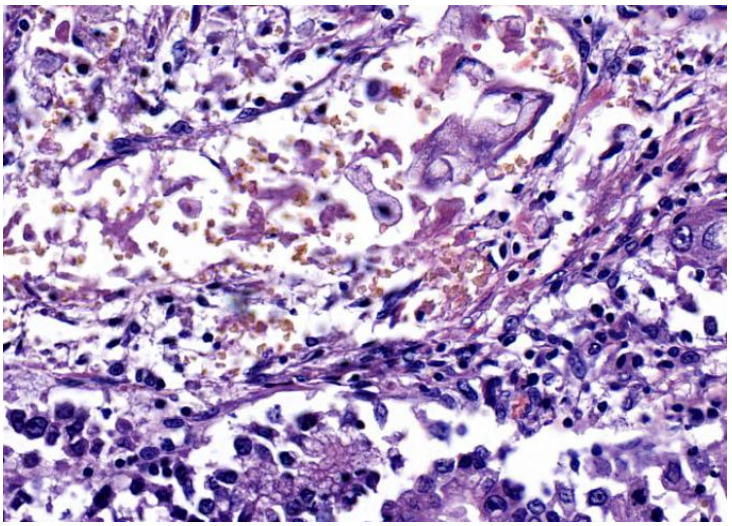


Рисунок 25 – Гистологическое строение опухоли больного Ш.П.Н., 62 г., окраска гематоксилином и эозином, низкодифференцированная аденокарцинома(× 200)

На рентгеноскопическом исследовании (с контрастом) в выходном отделе желудка отмечено сужение и деформация на протяжении 2,5 см с ригидными стенками.

Дополнительно пациенту проведена МСКТ грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, что позволило визуализировать новообразование антрального отдела желудка (утолщение стенок желудка на протяжении около 20 мм), распространяющееся скиалогически до серозной оболочки. Парагастральная клетчатка не изменена. Отмечен увеличенный до 2 см лимфоузел в клетчатке области выходного отдела желудка. Очаговые уплотнения правого легкого и плевры с обеих сторон до 2 мм за счет пневмофиброза.

Больному также выполнена диагностическая лапароскопия, благодаря которой данных за отдаленное метастазирование, канцероматоз брюшины не получено, а также лимфатические узлы визуально не изменены.

Полученные данные позволили установить основной диагноз: рак выходного отдела желудка cT3N1M0 – IIb стадия. Осложнения: нормохромная анемия 2 степени, компенсированный опухолевый стеноз желудка. Сопутствующая патология: ИБС; стенокардия напряжения 1 функциональный класс, гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 3; хронический бронхит, пневмофиброз вне обострения; варикозная болезнь вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1 степени.

На консилиуме была рекомендована неоадъювантная химиотерапия по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 2600 мг/м² внутривенно при помощи помпы-дозатора в течение 24 часов в 1-й день 14-ти дневного курса). При обращении больного для химиотерапии уровень гемоглобина составлял 102 г/л. Пациенту провели четыре цикла неоадъювантной химиотерапии. При оценке динамики по данным обследования (МСКТ брюшной полости) и клинически достигнут частичный регресс опухоли, пациент представлен на повторном консилиуме, где было решено выполнить дистальную субтотальную резекцию

желудка с лимфаденэктомией. Уровень Hb на момент начала подготовки к хирургическому лечению составлял 85,7 г/л, эритроциты $2,4\times10^{12}$/л, гематокрит 27,5%, сывороточный эритропоэтин 8,4 мМЕ/ мл, сывороточное железо 9,1 мкмоль/л, ферритин 94,3 мкг/л (таблицы 19, 20).

Таблица 19 – Показатели сыворотки крови перед патогенетической терапией у больного Ш.П.Н., 62 лет

Показатель	Значения
Эндогенный эритропоэтин (мМЕ/мл)	8,4
Концентрация сывороточного железа (мкмоль/л)	9,1
Ферритин (мкг/л)	94,3
Коэффициент насыщения трансферрина железом (%)	25,5

Больному за три недели до операции вводили рекомбинантный эритропоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю, и так же железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000 мг внутривенно однократно (рисунок 13). По истечении трёх недель (за 2 дня до хирургического лечения) уровень гемоглобина составил 104,8 г/л (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели общего анализа крови пациента на фоне патогенетической терапии и послеоперационного лечения больного Ш.П.Н., 62 лет

Показатели крови до хирургического лечения (на фоне гемостимулирующей терапии)			Показатели крови после хирургического лечения	
Исследование	1 сутки	21 сутки	1 сутки	7 сутки
Гемоглобин	85,7 г/л	104,8 г/л	90,9 г/л	97,5 г/л
Эритроциты	$2,4\times10^{12}$/л	$3,2\times10^{12}$/л	$3,1\times10^{12}$/л	$3,6\times10^{12}$/л
Гематокрит	27,5%	33,6%	30,6%	32,2%
Тромбоциты	280×109/л	288×109/л	310×109/л	332×109/л
Лейкоциты	4,1×109/л	5,3×109/л	14,8×109/л	7,4×109/л

Продолжение таблицы 20

Показатели крови до хирургического лечения (на фоне гемостимулирующей терапии)			Показатели крови после хирургического лечения	
MCV	82,8 фл	83 фл	80 фл	83 фл
MCH	27 пг	28 пг	27 пг	29 пг
MCHC	332 г/дл	337 г/дл	331 г/дл	322 г/дл
RDW	20%	12%	19%	12%

На таких показателях гемограммы пациенту была проведена расширенно-комбинированная дистальная субтотальная резекция желудка по Бильрот-2 [34] на длинной петле с лимфодиссекцией D2 и резекцией двенадцатиперстной кишки до нисходящей.

Выполнена верхне-срединная лапаротомия. Обнаружен умеренный спаечный процесс. При ревизии кишечника и желудка пальпировалась язвенно-инфильтративная опухоль выходного отдела (в области пилорического отдела желудка) практически циркулярно; опухоль без чёткого втяжения и прорастания в серозную оболочку (T2-3), с четкими границами. Регионарные лимфатические узлы № 5, № 6, № 7, № 8а, № 9 – до 8-12 мм в диаметре, плотные при пальпации, клетчатка инфильтрирована. Другие лимфоузлы не увеличены. Также отмечено наличие дополнительной артерии к левой доле печени (около 10 мм), отходящей от левой желудочной артерии. Решено выполнить дистальную субтотальную резекцию желудка с лимфодиссекцией и резекцией двенадцатиперстной кишки.

Во время проведения оперативного вмешательства желудок мобилизован по большой и малой кривизне для субтотальной резекции с использованием биполярной коагуляции и ультразвукового скальпеля. Правая желудочно-сальниковая, правая и левая желудочные артерии выделены, перевязаны, пересечены у места отхождения от поджелудочно-дуоденальной, печеночной артерий и чревного ствола соответственно, с сохранением дополнительного ствола к левой доле печени. Клетчатка с регионарными лимфоузлами (№ 3,4,5,6,7,8a/p,9,11p/d,12a/p,16) [19] иссечена и смещена на препарат. Верхне-

горизонтальная ветвь 12-перстной кишки мобилизована ниже головки поджелудочной железы. 12-перстная кишка прошита аппаратом Ethicon – 60 и пересечена отступив от опухоли на 4 см; культя её перитонизирована полукисетным и узловыми швами (викрил 3-0), укреплена прядью сальника. Край резекции 12-перстной кишки послан для экспресс-биопсии – атипичных клеток не обнаружено. Желудок пересечен на 2 см ниже пищевода по малой кривизне, препарат удален.

Сформирован вручную двухрядный позадиободочный желудочно-тонкокишечный анастомоз на длинной петле по Бильрот-2 с фиксацией в окне поперечно-ободочной кишки. Сформирован вручную двухрядный тонко-тонкокишечный анастомоз бок-в-бок по Брауну [19]. Назогастральный зонд установлен в культю желудка. В ходе оперативного вмешательства суммарная кровопотеря составила с учётом препарата составила 570 мл. Интраоперационно внутривенно введено 500 мл 5% глюкозы, мафусол 500 мл, гелофузин 4% 450 мл, что могло оказать влияние на снижение гематокрита и гемоглобина помимо кровопотери в период хирургического вмешательства.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень гемоглобина со 101 г/л снизился до 90,9 г/л после операции, а перед выпиской составил 97,5 г/л, что не потребовало трансфузий эритроцитов. Больной выписан на 11 сутки после операции.

Представленные наблюдения продемонстрировали эффективность лечения анемии препаратами внутривенного железа и рекомбинантного эритропоэтина у больных РЖ после неоадъювантной ХТ.

Таким образом, в ходе исследования нами установлены основные механизмы развития анемии у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии, среди которых первостепенную роль играют недостаточная выработка эндогенного эритропоэтина, дефицит железа, обусловленный хроническим кровотечением из опухоли. Незначительное изменение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, интерферон-γ), и гепсидина в сыворотке крови у исследуемых больных раком

желудка свидетельствуют о несущественном их вкладе в генез анемии, что обусловлено проведенной неоадъювантной химиотерапией. Использование рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с препаратами железа для парентерального введения позволяет у 91,3% больных добиться целевого содержания гемоглобина (более 100 г/л) и тем самым обеспечить безопасный его уровень для хирургического лечения. Выяснено, что осложнения в послеоперационном периоде у больных, коррекцию анемии которым проводили препаратами эритропоэтина альфа в сочетании препаратами железа для внутривенного введения 1,3 раза ниже чем у группы, получавших трансфузии эритроцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия у больных онкологическими заболеваниями является проявлением и осложнением течения болезни. Она выявляется уже на амбулаторном этапе у 40% первичных пациентов со злокачественными опухолями, а у больных, получающих химиотерапию, её частота значительно увеличивается. Известно, что среди злокачественных новообразований, часто сопровождающихся анемией является рак желудка. РЖ в структуре онкологических заболеваний занимает у мужчин 4-е, у женщин – 5-е место, а в структуре смертности у обоих полов – 3-е место [80]. Важно отметить, что у 70% больных рак желудка диагностируется на III-IV стадии, с преобладанием агрессивных гистологических вариантов опухоли (низкодифференцированной, перстневидноклеточной и муцинозной аденокарциномы), характеризующихся ранней лимфогенной и перитонеальной диссеминацией. Вовремя начатое лечение улучшает прогноз, но наличие анемии у данной категории пациентов часто существенно задерживает проведение не только химиотерапевтического, но и хирургического лечения. Важно подчеркнуть, что хирургический метод по-прежнему остается основным методом в лечении больных раком желудка [46, 72, 174, 181]. Однако для этой категории пациентов характерно наличие анемии и выраженной сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Результаты лечения больных раком желудка за последние 10 лет улучшились благодаря широкому использованию периоперационной ХТ, которая даёт возможность остановить и уменьшить опухоль, переведя часть пациентов с первично нерезектабельными местнораспространенными опухолями в кандидаты на хирургическое лечение [4, 55, 83, 86, 88, 159, 171].

Наличие анемии у больных раком желудка нередко приводит к отсрочке в назначении химиопрепаратов, а иногда требует прекращения, отдаляя планируемое хирургическое лечение, что отражается на течении и прогнозе. Однако современные достижения в области коррекции анемического синдрома

дают возможность с помощью лекарственных препаратов останавливать прогрессирование анемии и вовремя подготовить больного к операции без использования гемотрансфузий.

При раке желудка превалирующим фактором развития анемии считался железодефицит, возникающий вследствие хронических подкравливаний из опухоли. Наряду с этим есть мнение о том, что в возникновении анемии важное значение имеет повышенная продукция цитокинов воспаления, которые угнетают эритропоэз, на фоне снижения секреции собственного эритропоэтина. Помимо этого у многих больных проведена цитотоксическая химиотерапия, влияющая на кроветворение. В данной ситуации определить ведущую патогенетическую причину анемии у отдельного больного затруднительно, что усложняет выбор основного метода коррекции. В связи с этим для исследования патогенетических звеньев развития анемического синдрома у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии оценили показатели обмена железа, исследовали концентрация эндогенного ЭПО, содержание цитокинов воспаления и гепсидина в сыворотке крови.

Первоначально нами были исследованы показатели обмена железа у 46 пациентов (основная группа) Пациенты имели анемию с гемоглобином крови 78-96 г/л. Все больные до предполагаемого хирургического лечения прошли неоадъювантную химиотерапию по схеме FLOT или FOLFOX.

Проведено сравнение индексов эритроцитов, которые могут указывать на железодефицит, если их показатели ниже референсных. Больных разделили на две подгруппы: первая – не имеющие эндоскопических признаков хронического кровотечения из опухоли (диффузно-инфильтративный тип роста рака); и вторая – с эндоскопическими признаками хронического кровотечения из опухоли (инфильтративно-язвенный, блюдцеобразный, полиповидный типы рака). Так, средний объём эритроцита (MCV) у пациентов основной группы (n=46), 1-й подгруппы (диффузно-инфильтративный тип роста рака) был 88,7±1,7 фл, в то время как во 2-й (инфильтративно-язвенный, блюдцеобразный, полиповидный) – был ниже, и составил 73,1±2,1 фл ($p<0,05$). При исследовании среднего

содержания гемоглобина в эритроците (MCH) – в 1-й подгруппе, констатирован на уровне 27,1±0,4 пг, а во второй подгруппе этот показатель, как видно из таблицы 10, был ниже – 24,6±0,7 пг ($p<0,05$). Во второй подгруппе также отмечено снижение сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрином, ферритина. Это свидетельствует о том, что у больных 2-й подгруппы имел место хронический геморрагический синдром, приведший к дефициту железа.

Это подтверждает, что при раке желудка одним из факторов способстующим развитию анемии был железодефицит, вследствие хронического подкравливания из опухоли, прежде всего у больных, которые была экзофитную форма роста опухоли с изъязвлением слизистой. Это визуализировано методом видеоэзофагогастродуоденоскопии (рисунок 10).

У больных онкологическими заболеваниями важную роль в развитии анемии играет угнетение выработки эндогенного эритропоэтина, что обусловлено эффектом супрессии цитокинами воспаления, синтезируемых иммунной системой в ответ на активность опухоли, и цитостатическим воздействием химиотерапии. Это показано в исследованиях по изучению анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, где сниженная продукция ЭЭ выявлена у более 57% больных [71]. Но уровень этого гормона не исследован у больных РЖ после проведенной неоадъювантной химиотерапии. Выполнено исследование концентрации в сыворотке крови ЭЭ в группах пациентов с РЖ и анемией (уровень гемоглобина 88,1±4,7 г/л) и неонкологических больных с подобной степенью тяжести анемии вследствие хронического кровотечения (уровень гемоглобина – 90,2±5,9 г/л). Анализ полученных данных показал, что у больных РЖ показатели эритропоэтина в крови были значительно ниже, чем у пациентов неонкологического профиля и соответственно составили 34,5±23,8 мМЕ/мл и 110,4±42,2 мМЕ/мл ($p<0,05$), что подтверждает гипотезу о недостаточном синтезе эритропоэтина при данной степени анемии у наших больных. Следовательно, назначение препаратов эпоэтина, особенно в комплексе с препаратами железа для парентерального введения патогенетически оправдано.

Гиперпродукция цитокинов воспаления, связанная с ответом иммунитета на опухоль, вместе с противоопухолевым эффектом вызывает и супрессию кроветворения, способствуя развитию анемии [9, 71]. На основании этого мы исследовали уровни цитокинов воспаления в сыворотке крови у пациентов с РЖ и анемией после проведенной неоадъювантной химиотерапии (FLOT, FOLFOX), сопоставив их с показателями цитокинов в группе здоровых доноров (контрольной). После проведенного анализа не выявлено статистически значимого различия уровня ФНО-α: у больных (n=46) составлял 3,3±2,9 пг/мл, в контрольной группе (n=21) – 3,9±2,8 пг/мл (p=0,61). Не выявлено также и существенного отличия концентрации ИЛ-1β, у больных 1,9±0,7 пг/мл, в контрольной группе – 1,2±0,4 пг/мл, аналогично и ИЛ-10 у пациентов – 5,6±3,3 пг/мл, в контрольной группе – 2,8±2,3пг/мл (p<0,05). В то же время уровень ИЛ-6 у пациентов с анемией составил – 5,5±2,9 пг/мл, в контрольной – 2,5±2,0 пг/мл (p<0,02), что выше, а известно, что его роль заключена в стимуляции продукции гепсидина клетками печени, и, следовательно, при повышении концентрации ИЛ-6 может увеличиваться и уровень гепсидина. Судя по всему, низкий уровень большинства провоспалительных цитокинов у больных РЖ был связан низкой активностью опухоли, благодаря уже ранее проведенной неоадъювантной химиотерапии с положительным эффектом. В ходе дальнейшего исследования выявлено, что уровень гепсидина в основной группе составил 18,0±3,6 пг/мл (n=46), а в группе контроля составил 13,3±4,2 пг/мл (n=21). Выполненное сравнение показало, что статистически значимой разницы уровня сывороточного гепсидина у больных РЖ после неоадъювантной ХТ с анемией и у здоровых лиц (p=0,63) не получено, хотя имелась тенденция к повышению уровня гепсидина у больных раком желудка. По данным литературы, одной из причин анемии, как правило при опухолевых заболеваниях, лежит функциональный дефицит железа, в генезе которого принимает роль повышенная экспрессия гепсидина. У наших больных, увеличение уровня гепсидина было незначительно, что, по-видимому, обусловлено наличием абсолютного дефицита железа, при котором не увеличивается, а наоборот, снижается концентрация гепсидина в крови. Этим

фактом и объясняется незначительное изменение уровня гепсидина в крови у наших пациентов, несмотря на повышенную экспрессию ИЛ-6.

Важно также отметить, что в развитии анемии может играть роль проводимая химиотерапия, которая оказывает цитостатическое действие не только на опухоль, но и подавляет эритропоэз. Кроме того, противоопухолевые препараты, например, препараты платины, обладают и нефротоксичностью, следовательно, могут приводить к анемии за счёт уменьшения образования собственного эритропоэтина в почках, что мы и отмечали в виде недостаточного синтеза эритропоэтина. В дополнение к вышесказанному миелосупрессивный эффект цитотоксических препаратов может накапливаться и приводить к постепенному нарастанию анемии. Так, в исследовании ECAS было показано, что частота анемии увеличивалась с 19,8% после первого цикла химиотерапии до 46,7% после пятого [5]. Таким образом, выяснение причины развития анемии у больных онкологического профиля имеет большое значение при выборе метода её патогенетического лечения [5, 9].

Основным методом коррекции анемии у онкологических больных является трансфузия донорских эритроцитов, дающая возможность быстро корригировать анемию и тем самым повысить качество жизни. Однако гемотрансфузия может сопровождаться и осложнениями: иммунными реакциями, инфицированием гемотрансмиссивными инфекциями, перегрузкой железом при частых трансфузиях, а также тромботическими осложнениями (включая острый инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочных артерий) [25]. В связи с этим использование рекомбинантного эритропоэтина ознаменовало новый этап в коррекции анемии у онкологических больных. Сейчас использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина является одним из основных методов патогенетической медикаментозной терапии анемии у онкологических больных, особенно обусловленной токсическим эффектом химиотерапии.

У пациентов с раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии для подготовки больных к хирургическому лечению обычно корригировали анемию лишь трансфузиями донорских эритроцитов, доводя

концентрацию гемоглобина до приемлемых значений (≥100 г/л). В то же время использование патогенетического метода коррекции анемии в предоперационном периоде у данной категории больных исследовано недостаточно. В своей работе нами изучалась эффективность коррекции анемии препаратами железа для парентерального введения в сочетании с препаратами эритропоэтина альфа. Обоснованность применения препаратов Fe связана с тем, что одним из факторов, вызывающих анемию у больных раком желудка является дефицит железа, вызванный хроническим подкравливанием из опухоли, а также использованием сывороточного Fe из крови, а далее из депо, на синтез гемоглобина и продукцию эритроцитов. В связи с этим и создан алгоритм коррекции анемии у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной ХТ (рисунок 14). В ходе исследования у больных, получивших терапию рекомбинантным эритропоэтином и препаратами железа для внутривенного введения выявлено существенное увеличение показателя Hb с 87,1±4,6 г/л до 105,3±5,2 г/л ($p<0,001$), HCT – с 29,5±2,5% до 37,2±2,4 ($p<0,001$). При сопоставлении с подобной группой пациентов, получавших трансфузии донорских эритроцитов, выявлено повышение уровня гемоглобина с 83,5±4,5 г/л до 105,8±4,1 г/л ($p<0,001$) и гематокрита с 27,2±2,4% до 33,1±2,2 ($p<0,001$). Стоит отметить что при заместительной терапии прибавка уровня гемоглобина была несколько больше, в сравнении с патогенетической терапией – 22,5±6,3 г/л и 17,3±4,4 г/л; $p=0,03$, тем не менее у пациентов обеих групп показатель гемоглобина достиг целевого значения 100 г/л, что дало возможность провести хирургическую операцию без её отсрочки. Только четырём (8,7%) больным группы патогенетической терапии потребовались трансфузии по одной дозе эритроцитной взвеси для доведения содержания гемоголобина выше 100 г/л, поскольку период подготовки в двадцать один день оказался коротким и они не достигли необходимого для хирургического лечения значения Hb. При формировании алгоритма коррекции анемии нами использован показатель стартового гемоглобина 80 г/л в связи с тем, что после завершающего курса неоадъювантной химиотерапии и до запланированного хирургического лечения, подготовительный период составляет

три-четыре недели, за которые отмечается подъём уровня Hb на 10-20 г/л. Не удалось достичь целевого уровня Hb в нашем исследовании лишь у 8,7% больных.

Важно подчеркнуть, что при стремительном увеличении уровня гемоглобина при использовании препаратов ЭПО существует высокий риск гипертонических кризов, а также тромбозов. Однако в ходе наших исследований увеличение Hb свыше 120 г/л не было ни в одном случае, как и ни одного случая тромботических осложнений в период терапии. Тем не менее при мониторинге за пациентами с РЖ, получающих гемостимулирующую терапию нужно оценивать не только показатели гемограммы, но и артериального давления, аналогично как и после трансфузий эритроцитов (таблица 12).

Во время хирургической операции объем кровопотери у больных в обеих группах составил 237±13,4 мл (125-400 мл) и 200 мл в составе удаленного или резецированного желудка. Сопоставление потерь крови во время различных операций показал меньшую – при расширенной дистальной субтотальной резекции желудка – 224±17 мл (n=30) + 200 мл, при проксимальной резекции желудка 271±16 мл (n=5) + 200 – и несколько большую ($p<0,001$) – при расширенной гастрэктомии: 312±12 мл (n=68) + 200 мл (таблица 15).

При подобного рода операциях в прошлом интраоперационная кровопотеря могла достигать 700 мл (с учетом объема крови в составе удаленного или резецированного желудка). Для восполнения такого объема потери крови гемотрансфузии выполнялись в интра- и послеперационном периоде [40]. Сегодня в связи с использованием ультрасовременных хирургических пособий и оснащения: ультразвуковых гармонических ножниц, биполярного коагулятора и местных гемостатических средств, интраоперационная кровопотеря не превышала 450 мл, и её восполняли лишь инфузионной терапией.

Анализ осложнений в послеоперационном периоде по группам больных позволил выявить разницу: в основной группе, получавших для коррекции анемии препараты железа для внутривенного введения и эритропоэтин альфа из 46 больных осложнения были у 18 (39,1%). Нехирургические осложнения значительно преобладали над хирургическими. У пациентов группы сравнения,

получавших переливания донорских эритроцитов, из 57 больных осложнения документированы у 27 (53,2%), что в 1,3 раз чаще (p>0,05). Несмотря на то, что у больных основной группы количество послеоперационных осложнений меньше, при статистической оценке значимых показателей, разницы между группами по количеству осложнений не выявлено (таблица 15).

В итоге, в ходе проведённого нами исследования показано, что коррекция анемии с назначением препаратов железа для внутривенного применения и рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с раком желудка, в предоперационном периоде, в течение 21 дня, дает возможность повышения уровня Hb до 100 г/л и отказаться от трансфузий эритроцитсодержащих сред у 91,3% больных. В то время как без применения патогенетической терапии аналогичным больным при планировании хирургической операции со схожей тяжестью анемии (уровень Hb меньше 100 г/л) накануне хирургического лечения проводили предоперационную подготовку с помощью трансфузий донорских эритроцитов для безопасного ведения операции.

Благодаря определению ведущих механизмов развития анемии у больных раком желудка разработан эффективный алгоритм коррекции анемии с назначением рекомбинантного эритропоэтина и внутривенных препаратов железа после проведенной неоадъювантной химиотерапии. Использование алгоритма коррекции анемии с помощью патогенетических средств даёт возможность отказаться от трансфузий донорских эритроцитов у большинства больных. Использование алгоритма коррекции анемии, включающего препараты железа и рекомбинантного эритропоэтина, вносит большой вклад в подготовку к хирургическому лечению пациентов с раком желудка после неоадъювантной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлены основные механизмы развития анемии у больных раком желудка после проведенной неоадъювантной химиотерапии, среди которых первостепенную роль играют недостаточная выработка эндогенного эритропоэтина и дефицит железа, вследствие хронического кровотечения из опухоли.
2. Незначимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10, интерферон-γ) и гепсидина в сыворотке крови у исследуемых больных раком желудка, свидетельствуют о несущественном их вкладе в генез анемии, что обусловлено проведенной неоадъювантной химиотерапией, сыгравшей положительную роль в высокой эффективности патогенетической терапии.
3. Использование рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с препаратами железа для парентерального введения, позволяет у 91,3% больных добиться целевого содержания гемоглобина (более 100 г/л), и тем самым обеспечить безопасный его уровень для хирургического лечения. Высокая эффективность терапии эпоэтином обусловлена низкой продукцией эндогенного эритропоэтина и сочетанным применением его с препаратами железа.
4. Частота послеоперационных осложнений у больных раком желудка после хирургического лечения в группе больных, получавших трансфузии эритроцитов в 1,3 раза выше, чем у пациентов, коррекцию анемии которым проводили препаратами рекомбинантного эритропоэтина и железа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным раком желудка после неоадъювантной химиотерапии для коррекции анемии в предоперационном периоде с уровнем гемоглобина от 80 до 100 г/л показано назначение препаратов железа для внутривенного введения в дозе до 10-20 мг/кг однократно и эпоэтина альфа по 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю не позднее, чем за три недели до планируемого хирургического лечения.
2. Трансфузии эритроцитов больным раком желудка для предоперационной подготовки после проведенной неоадъювантной химиотерапии показаны при тяжёлой анемии с уровнем гемоглобина менее 80 г/л, или при недостаточной эффективности препаратов парентерального железа и рекомбинантного эритропоэтина, причиной которой может быть позднее их назначение.
3. Для оценки эффективности терапии препаратами железа и рекомбинантного эритропоэтина необходимо мониторировать клинический анализ крови один раз в неделю, а также коэффициент насыщения трансферрина и содержание сывороточного ферритина. Целевым уровнем гемоглобина является 100 г/л, позволяющим безопасно провести хирургическое лечение.
4. Перед назначением препаратов железа для парентерального введения и эритропоэтина необходимо исследовать гемограмму, оценить эритроцитные индексы, а также исследовать уровень ферритина, сывороточное железо, коэффициент насыщения трансферрина и содержание витамина B_{12} в сыворотке крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЗН – анемия при злокачественных новообразованиях

ВЭГДС – видеоэзофагогастродуоденоскопия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЭ – гастрэктомия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ОЦК – объем циркулирующей крови

РЖ – рак желудка

РЭС – ретикуло-эндотелиальная система

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТЭ – трансфузия эритроцитов

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЭМ – эритроцитная масса

ЭПО – эритропоэтин

ЭР – эритропоэтиновые рецепторы

ЭЭ – эндогенный эритропоэтин

Fe – железо

FLOT – Оксалиплатин, Кальция фолинат, 5-Фторурацил, Доцетаксел

FOLFOX – Оксалиплатин, Кальция фолинат, 5-Фторурацил

Hb – гемоглобин

HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – средний объём эритроцита

RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов

XELOX – Оксалиплатин, Капецитабин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К.М. Гемокомпонентная терапия в практике лечения гематологических больных на современном этапе / К.М. Абдулкадыров, С.И. Моисеев // Трансфузиология. – 2001. – № 3. – С. 7-31.
2. Аграненко, В.А. Общая характеристика гемотрансфузионных сред и методы их консервирования / В.А. Аграненко, А.Г. Румянцев // Клиническая трансфузиология. – Москва, 1998. – С. 33-46.
3. Адигамова, А.Р. Циторедуктивные операции при раке желудка / А.Р. Адигамова // Актуальные проблемы государства и общества в области обеспечения прав и свобод человека и гражданина. – 2016. – № 19-5. – С. 97-102.
4. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2006 г. / Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 2 (прил. 1). – С. 8-51.
5. Алборов, А.Э. Комплексный подход к коррекции анемии в предоперационном периоде у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени : дис. … канд. мед. наук: 14.01.21 / Алборов А.Э. – Санкт-Петербург, 2021. – 123 с.
6. Алиев, А.Р. Роль расширенно-комбинированных операций в лечении рака желудка / А.Р. Алиев, Р.С. Зейналов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 184-187.
7. Анестезия при плановой гастрэктомии с лимфодиссекцией у пациентов с хронической анемией при раке желудка / Е.С. Курскова, В.В. Стадлер, А.А. Пронина, Л.М. Валуйская // Новые технологии в онкологии : сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2014. – С. 108.
8. Барышев, Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови : справочник для врачей / Б.А. Барышев. – Санкт-Петербург: изд-во Н-Л, 2010. – 204 с.

9. Бессмельцев, С.С. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови : руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко. – Москва: СИМК, 2017. – 228 с.
10. Брайерли, Дж.Д. Классификация злокачественных опухолей / Дж.Д. Брайерли, М.К. Господарович, К. Виттекинд. – 8-е издание. – 2018. – С. 85-90.
11. Вариант хирургической тактики при нарушении целостности пищевода при формировании эзофагоеюнального фнастомоза циркулярным сшивающим аппаратом / М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, Е.Ю. Юрьев [и др.] // Вестник хирургии. – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 67-69.
12. Взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов и клинико-лабораторных показателей у больных множественной миеломой / А.А. Павлова, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова, С.С. Бессмельцев // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 703-714. – doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714.
13. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями / Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, О.Е. Розанова [и др.] // Онкогематология. – 2010. – Т. 3. – С. 22-28.
14. Возможности хирургического и лекарственного лечения пациентов с HER2-позитивным и HER2-негативным распространенным раком желудка / А.Н. Круглов, Е.И. Дрогомирецкая, Э.Э. Топузов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 25 (288). – С. 25-28.
15. Воробьев, А.И. Острая массивная кровопотеря и ДВС / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, С.А. Васильев. – Москва, 2008. – URL: http://samarablood.rusmed.ru/news.php?act=news_by_id&news_id=11.
16. Галустьян, А.Л. Современные технологии кровосбережения / А.Л. Галустьян, Е.В. Куликова, А.Г. Маркин // Вестник службы крови России. – 2005. – № 2. – С. 35-38.

17. Германов, А.Б. Расширенные и расширенно–комбинированные операции при раке проксимального отдела желудка : дис. … д-ра мед. наук: 14.00.14 / Германов А.Б. – Москва, 1998. – 312 с.
18. Гуменюк, Н.И. Инфузионная терапия. Теория и практика / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – Киев: Книга плюс, 2004. – 208 с.
19. Давыдов, М.И. Энциклопедия хирургии рака желудка / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, М.М. Давыдов. – Москва: ЭКСМО, 2011. – 536 с.
20. Дворецкий, Л.И. Железодифицитные анемии в клинической практике / Л.И. Дворецкий. – Москва: Планида, 2012. – 36 с.
21. Дуткевич, И.Г. Возможности трансфузионной терапии и показания к её применению / И.Г. Дуткевич // Медицинские технологии. – 1995. – № 5. – С. 44-48.
22. Дуткевич И.Г. Достижения и актуальные проблемы трансфузиологии: Актовая речь / И.Г. Дуткевич. – Санкт-Петербург: СПбМАПО, 1998. – 20 с.
23. Ермоленко, В.М. Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 42-47. – doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-3-42-46.
24. Жибурт, Е.Б. Подогревание крови и инфузионных растворов / Е.Б. Жибурт. – Москва: Медицина, Шико, 2007. – 15 с.
25. Жибурт, Е.Б. Трансфузиология : учебник / Е.Б. Жибурт. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 736 с.
26. Захаров, Ю.М. Цитопротективные функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Клиническая нефрология. – 2009. – Т. 1. – С. 16-21.
27. Значение вариабельности ангиоархитектоники при хирургическом лечении рака желудка (обзор литературы) / А.А. Захаренко, К.Н. Вовин, А.А. Свечкова [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 5. – С. 120-124. – doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-120-124.

28. Иванов, Д.О. История гемотрансфузиологии (два первых этапа) / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Т.А. Федосеева // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2.– С. 78-88.
29. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической практике : руководство для врачей / под ред. Б.Р. Гельфанда. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 256 с.
30. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка / М.И. Давыдов, А.Н. Абдихакимов, Б.Е. Полоцкий [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. – № 2. – С. 33-41.
31. Карачун, А.М. Дифференцированная хирургическая тактика лечения больных раком желудка : дис. … д-ра мед. наук: 14.01.12 / Карачун А.М. – Санкт–Петербург, 2014. – 279 с.
32. Карачун, А.М. Современные подходы к хирургическому лечению местно распространенного и метастатического рака желудка / А.М. Карачун, Д.В. Самсонов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – Т. 25, № 1. – С. 168-171.
33. Карупу, В.Я. Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. – Киев: Вища школа, 1984. – 208 с.
34. Кащенко, В.А. Рак желудка: практические рекомендации / В.А. Кащенко, Р.В. Орлова. – 2-е издание. – Санкт–Петербург: X-PRINT, 2014. – 60 с. – ISBN 978-5-905149-07-8.
35. Клинические вопросы трансфузиологии и хирургической гематологии : учебное пособие для врачей-слушателей / И.Г. Дуткевич, Г.В. Головин, Б.Г. Декстер [и др.]. – Ленинград: ЛенГИДУВ, 1989. – 71 с.
36. Козинец, Г.И. Кинетические особенности гемопоэза / Г.И. Козинец, Е.Д. Гольдберг. – Томск: изд-во ТГУ, 1982. – С. 212-221.
37. Колосков, А.В. Современное представление о показаниях для трансфузии эритроцитарных компонентов крови / А.В. Колосков // Гематология и трансфузиология. – 2004. – Т. 49, № 6. – С. 38-42.

38. Комплекс методов дифференциальной диагностики хронической язвы и рака желудка, осложненных кровотечением / Л.Ф. Тверитнева, А.С. Ермолов, А.В. Миронов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 30 (293). – С. 44-49.
39. Коррекция анемии при хирургическом лечении больных раком желудка, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович [и др.] // Трансфузиология. 2018. – № 2. – С. 76-82.
40. Критерии оценки эффективности трансфузий эритроцитов при анемии : методические рекомендации / А.В. Чечеткин, Н.А. Романенко, Г.В. Гришина, С.С. Бессмельцев. – Санкт-Петербург: ФМБА, 2019. – 32 с.
41. Лабораторная диагностика анемий / В.В. Долгов, С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь. – 2-е изд., доп. – Москва: Триада, 2009. – 148 с.
42. Лакиза, О.Л. Паранеопластические гематологические синдромы в онкологии / О.Л. Лакиза, Л.М. Валуйская, В.В. Стадлер // Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия : сборник научных трудов. – Самара, 2015. – С. 75-77.
43. Лапчинская, И.Н. Красноклеточная аплазия как осложнение терапии эритропоэтином: современное состояние проблемы / И.Н. Лапчинская // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 45-47.
44. Лечение больных раком желудка, отягощенных сердечно–сосудистой патологией и анемией / М.Д. Ханевич, Е.Ю. Юрьев, М.А. Гипарович [и др.] // Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 11-12 октября 2018 г. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2018. – С. 103-104.

45. Ломтев, Н.Г. Фолиевая кислота и витамин В в крови у больных раком желудка до и после хирургического лечения / Н.Г. Ломтев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 12. – С. 114-116.
46. Мерабишвили, В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 565-570.
47. Механизмы развития анемии при раке желудка / Е.А. Степовая, В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 208-213.
48. Моисеев, С.В. Анемия при онкологических заболеваниях / С.В. Моисеев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 1. – С. 177-182.
49. Молекулярно-генетические особенности рака желудка / Р.В. Орлова, Е.К. Кушнирук, Е.И. Соколова [и др.] // Клиническая больница. – 2016. – № 2 (16). – С. 38-42.
50. Некоторые аспекты лечения распространенного рака желудка / А.Н. Круглов, Е.И. Дрогомирецкая, Э.Э. Топузов [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2016. – Т. 12, № 4 (65). – С. 51-55.
51. Оптимизация хирургической тактики лечения больных раком желудка при вариантной анатомии целиакомезентериального бассейна / А.А. Захаренко, К.Н. Вовин, М.А. Беляев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 537-545.
52. Орлова, Р.В. Неоадъювантная химиотерапия местнораспространенного рака желудка / Р.В. Орлова, И.В. Рыков, К.Е. Наталенко // Клиническая больница. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 57-65.
53. Отдаленные результаты лечения гастроэзофагеального рака / А.В. Прохоров, И.Н. Лабунец, М.Н. Шепетько [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – № 3. – С. 269-274.
54. Отличительные признаки хронической язвы и язвенных форм рака желудка осложненных кровотечениям по результатам диагностического исследования / Л.Ф. Тверитнева, И.Е. Селина, Е.Ю. Трофимова,

А.В. Миронов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 3. – С. 3-7.

55. Оценка эффективности адъювантной химиотерапии местнораспространенного рака желудка в условиях реальной клинической практики / Н.П. Беляк, Р.В. Орлова, С.И. Кутукова [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 7. – С. 41-45. – doi: 10.18565/pharmateca.2020.7.41-45.
56. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – 4-е изд., доп. и пер. – Москва: Практическая медицина, 2018. – 688 с.
57. Петров, М.М. Эритроциты, основные эритроцитсодержащие среды и методы их получения / А.И. Воробьев, М.М. Петров // Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. – Москва, 2006. – 632 с.
58. Петровский, Б.В. Трансфузионная терапия в хирургии / Б.В. Петровский, Ч.С. Гусейнов. – Москва: Медицина, 1971. – 280 с.
59. Поддубная, И.В. Классификация опухолей TNM / И.В. Поддубная, А.Д. Каприн, В.К. Лядов // Руководство и атлас. Т. I: Опухоли торакоабдоминальной локализации. – Москва: Практическая медицина, 2018. – 424 с.
60. Показания и тактика трансфузионной терапии в хирургической практике : учебное пособие для врачей-курсантов / Г.В. Головин, И.Г. Дуткевич, Б.Г. Декстер, Р.А. Подгурская. – Ленинград: ЛенГИДУВ, 1980. – 17 с. 17
61. Пособие по трансфузиологии / под ред. О.К. Гаврилова. – Москва: Медицина, 1980. – 39 с.
62. Практическая трансфузиология / под ред. Г.И. Козинца. – Москва: Практическая медицина, 2005. – 544 с.
63. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н.С. Бесова, Л.В. Болотина, А.Е. Калинин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 352. – С. 308-323. – doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323.

64. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли / Р.В. Орлова, О.А. Гладков, Н.В. Жуков [и др.] // Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2020. – С. 17-24.
65. Практические рекомендации по лечению рака желудка / Н.С. Бесова, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова [и др.] // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2020. – Т. 10. – С. 339-354.
66. Предоперационная стимуляция эритропоэза у больных с анемией / В.И. Загреков, А.В. Таранюк, Г.А. Максимов, И.Ю. Ежов // Общая реаниматология. – 2010. – № 2. – С. 56-61.
67. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович [и др.] // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 171-175.
68. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва, 2006.– 305 с.
69. Редкая локализация гигантской гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка в заднем средостении / В.Г. Пищик, Е.И. Зинченко, С.Л. Воробьев, И.М. Кораблина // Медицинский альянс. – 2018. – № 4. – С. 49-56.
70. Рогозянская, М.И. Ближайшие и отдаленные результаты спленосохранных операций при хирургическом лечении рака желудка / М.И. Рогозянская, А.Н. Редькин, И.П. Мошуров // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 3 (48). – С. 227-232. – doi: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-227-232.
71. Романенко, Н.А. Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях: патогенез, классификация, клиника, терапия / Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев. – Москва: ООО «Полисса медиа груп», 2021. – 112 с. – ISBN 978-5-6047276-0-7.
72. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на

индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов» : приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1134н. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

73. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении формы статистического учета и отчетности «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов и порядка ее заполнения : приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 октября 2020 г. № 1138н. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
74. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации : постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797. – URL: http://government.ru/.
75. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, её продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии : постановлением Правительства РФ от 26.01.2010 г. № 29. – URL: https://docs.cntd.ru/document/902195209.
76. Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Ю.Л. Шевченко, В.Н. Шабалин, М.Ф. Заривчацкий, Е.А. Селиванов. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2003. – 608 с.
77. Румянцев, А.Г. Клиническая трансфузиология / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. – Москва: ГЭОТАР-Медицина, 1997. – 375 с.
78. Рябов, Г.А. Экстренная анестезиология / Г.А. Рябов, В.Н. Семёнов, Л.М. Терентьева. – Москва: Медицина, 1983. – 304 с.
79. Смирнова, Л.А. Анемии: Дифференциально-диагностические аспекты / Л.А. Смирнова // Медицинские новости. – 2013. – № 2. – С. 15-19.

80. Состояние онкологической помощи населению в 2016 году / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2017. – 236 с.
81. Справочник по переливанию крови и кровезаменителей / под ред. О.К. Гаврилова. – Москва: Медицина, 1982. – С. 3-4.
82. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и возможностей химиотерапии второй линии терапии метастатического рака желудка / Р.В. Орлова, Н.П. Беляк, С.П. Эрдниев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 35 (332). – С. 17-22.
83. Стилиди, И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка / И.С. Стилиди, С.Н. Неред // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 20-27.
84. Тактика ведения периоперационного периода при обширных операциях по поводу кардиоэзофагеального рака и рака желудка / А.В. Пак, С.Г. Афанасьев, С.В. Авдеев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 51. – С. 82.
85. Трансфузиология : национальное руководство / под ред. А.А. Рагимова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1184 с.
86. Успешное комплексное лечение больной старческого возраста с распространенным раком желудка IV стадии / М.Д. Ханевич, Н.А. Карасева, М.А. Гипарович [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 1. – С. 78-80.
87. Филатов, А.Н. Цели трансфузионной терапии и показания к её применению / А.Н. Филатов // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1973.– № 12. – С. 3-7.
88. Хвастунов, Р.А. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения / Р.А. Хвастунов, С.П. Данилов // Современная онкология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 58-66.

89. Хирургическое лечение больных раком желудка старше 70 лет / В.Д. Чхиквадзе, А.М. Сдвижков, Е.Э. Макарова [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 25-28.
90. Шандер, А. Бескровные методы лечения. Альтернативы переливанию крови / А. Шандер // Проблемы бескровной хирургии : сборник научных докладов. – Москва, 2001. – С. 30-44.
91. Щепотин, И.Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И.Б. Щепотин, С.Р.Т. Эванс. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227 с.
92. Щепотин, И.Б. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 151-154.
93. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – Москва: Советская энциклопедия, 1982. – 213 с.
94. Эритроциты и злокачественные образования / В.В. Новицкий, Е.А. Степовая, В.Е. Гольдберг [и др.]. – Томск: STT, 2000. – 288 с.
95. Этапное лечение местно–распространенного рака желудка, осложненного рецидивирующим кровотечением, в условиях многопрофильного стационара / А.В. Шабунин, Д.Н. Греков, И.Ю. Коржева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 78-84. – doi: 10.17116/dokgastro 20176478–84.
96. A Canadian survey of cancer patients experiences: Are their needs being met? / F.D. Ashbury, H. Findlay, B. Reynolds [et al.] // J. Pain Symptom. Manage. – 1998. – Vol. 16. – P. 298-306.
97. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy–induced anaemia / H. Ludwig, M. Aapro, C. Bokemeyer [et al.] // Support. Care. Cancer. – 2014. – Vol. 22. – P. 2197-2206.
98. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of nondialysis-dependent chronic kidney disease patients / W.Y. Qunibi, C. Martinez, M. Smith [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 1599-1607.

99. Aapro, M.S. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents / M.S. Aapro, H. Link // Oncologist. – 2008. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 33-36.
100. Adverse affect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer / M. Kaneda, T. Horimi, M. Ninomiya [et al.] // Transfusion. – 1987. – Vol. 27, № 5. – P. 375.
101. Adverse prognostic impact of perioperative allogeneic transfusion on patients with stage II/III gastric cancer / M. Kanda, D. Kobayashi, C. Tanaka [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 255-263.
102. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer / J.D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116. – P. 4045.
103. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long–term follow–up observational study / C.H. Lim, S.W. Kim, W.C. Kim [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – P. 6114-6119.
104. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: A retrospective cohort study / J.H. Jun, J.E. Yoo, J.A. Lee [et al.] // Int. J. Surg. – 2016. – Vol. 28. – P. 162-168.
105. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review / J. Caro, M. Salas, A. Ward, G. Goss // Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 2214-2221.
106. Anemia in cancer patients – Expert Group recommendations / P. Radziwon, M. Krzakowski, E. Kalinka [et al.] / Oncology in Clinical Practice. – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 261-269. – doi: 10.5603/OCP.2020.0020.
107. Association of allogeneic blood transfusions and long–term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy / T. Ojima, M. Iwahashi, M. Nakamori [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 13, № 10. – P. 1821.

108. Beale, A.L. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer / A.L. Beale, M.D. Penney, M.C. Allison // Color. Dis. – 2005. – Vol. 7. – P. 398-402.
109. Bermejo, F. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases / F. Bermejo, S. Garcia-Lopez // World. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 4638-4643.
110. Blood transfusions and results after curative resection for gastric cancer / M. Bortul, L. Calligaris, M. Roseano, A. Leggeri // Gastric Cancer Suppl. Tumori. – 2003. – Vol. 2, № 5. – P. 27-30.
111. Camaschella, C. Iron-deficiency anemia / C. Camaschella // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1832-1843.
112. Cancado, R.D. Intravenous iron therapy / R.D. Cancado, M. Munoz // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2011. – Vol. 33. – P. 461-469.
113. Cancer survivors exhibit a different relationship between muscle strength and health-related quality of life/fatigue compared to healthy subjects / S. Morishita, A. Tsubaki, J.B. Fu [et al.] // Eur. J. Cancer Care. – 2018. – Vol. 27. – P.12856.
114. Chemotherapy for patients with advanced gastric cancer with performance status 2 / K. Shitara, K. Muro, K. Matsuo [et al.] // Gastrointest. Cancer Res. – 2009. – Vol. 3. – P. 220-224.
115. Crew, K.D. Epidemiology of gastric cancer / K.D. Crew, A.I. Neugut // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 12. – P. 354-362.
116. D2 lymphadenectomy alone or with para–aortic nodal dissection for gastric cancer / M. Sasako, T. Sano, S. Yamamoto [et al.] // National Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 5. – P. 453-462.
117. Do perioperative blood transfusions influence prognosis of gastric cancer patients? Analysis of 927 patients and interactions with splenectomy / F. Pacelli, F. Rosa, D. Marrelli [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 1615-1623.
118. Effect of perioperative blood transfusion on the prognosis of gastric cancer / J. Cui, J. Deng, Y. Hou [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2015. – Vol. 37, № 11. – P. 837-840.

119. Effect of perioperative transfusion on recurrence and survival after gastric cancer resection: a 7-institution analysis of 765 patients from the US Gastric Cancer Collaborative / M.H. Squires, D.A. Kooby, G.A. Poultsides [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2015. – Vol. 221, № 3. – P. 767-777.
120. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture / E.A. Halm, J.J. Wang, K. Boockvar [et al.] // Transfusion. – 2003. – Vol. 43, № 10. – P. 1358-1365.
121. Erythropoietin activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human melanoma cells / S.M. Kumar, H. Yu, D. Fong [et al.] // Melanoma Res. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 275-283.
122. Erythropoietin crosses the bloodbrain barrier to protect against experimental brain injury / M.L. Brines, P. Ghezzi, S. Keenan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 10526-10531.
123. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor–mediated neovascularization / B.D. Westenbrink, E. Lipsic, P. van der Meer [et al.] // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2018-2027.
124. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Henke, R. Laszig, C. Rube [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1255-1260.
125. Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas / H. Sartelet, M. Fabre, M. Castaing [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 110, № 5. – P. 1096-106.
126. Factors potentially associated with chemotherapy–induced anemia in patients with solid cancers / K. Cheng, F. Zhao, H. Dong [et al.] // Asian Pacific J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13. – P. 5057-5061.
127. FAIRY: a randomized controlled patient – blind phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject®) to placebo in patients with acute isovolemic anemia after gastrectomy – study protocol for a randomized contr / D. Reim, Y.W. Kim, B. Nam [et al.] // Trials. – 2014. – Vol. 15. – P. 111.

128. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S. Anker, C. Comin, G. Filippatos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009 – Vol. 361. – P. 2436-2448.
129. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia / J.L. Calleja, S. Delgado, A. del Val [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2016 – Vol. 31 – P. 543-551.
130. Food and Drug Administration. Epoetin alfa label. – URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103234Orig1s5166_103234Orig1s5266lbl.pdf.
131. Functional erythropoietin autocrine loop in melanoma / S.M. Kumar, G. Acs, D. Fang [et al.] // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166, № 3. – P 823-830.
132. Gastric adenocarcinoma review and considerations for future directions / B.J. Dicken, D.L. Bigam, C. Cass [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241. – P. 27-39.
133. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry / Y. Isobe, A. Nashimoto, K. Akazawa [et al.] // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 301-316.
134. Geisser, P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations / P. Geisser // Port. J. Nephrol. Hypert. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 11-16.
135. Groopman, J.E. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment / J.E. Groopman, L.M. Itri // J. Nat. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 1616-1634.
136. Health-Related quality of life of African-American female breast cancer survivors, survivors of other cancers, and those without cancer / M.D. Claridy, B. Ansa, F. Damus [et al.] // Qual. Life Res. – 2018. – Vol. 27. – P. 2067-2075.
137. Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice / K. Singbartl, P. Innerhofer, J. Radvan [et al.] // Anesth Analg. – 2003. – Vol. 96, № 4. – P. 929-935.
138. Henry, D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies / D.H. Henry // Drugs. – 2007– Vol. 67, № 2. – P. 175-194.

139. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status / H. Ludwig, E. Muldur, G. Endler [et al.] // Haematologica. – 2011. – Vol. 96. – P. 982.
140. Hospital blood transfusion patterns during major noncardiac surgery and surgical mortality / A. Chen, A.N. Trivedi, L. Jiang [et al.] // Medicine. Baltimore. – 2015. – Vol. 94, № 32. – P. 1342.
141. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia / R.B. Weiskopf, M.K. Viele, J. Feiner [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279, № 3. – P. 217-221.
142. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression / G. Acs, P.J. Zhang, C.M. McGrath [et al.] // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 162, № 6. – P. 1789-806.
143. Impact of iron deficiency anemia on inpatient mortality, hospital cost, and length of stay in patients with luminal gastrointestinal cancers: data from the healthcare cost and utilization project from 1999-2014 / P. Baratam, E. Correa, S. Perimbeti [et al.] // Am. Soc. Hematol. – 2017. – Vol. 130. – P. 4669.
144. Impact of Perioperative Anemia and Blood Transfusions in Patients with Gastric Cancer Receiving Gastrectomy / C.C. Chang, J.T. Sun, J.Y. Chen [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 1427-1431.
145. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients / X. Liu, H. Qiu, Y. Huang [et al.] // Cancer Med. – 2018 – Vol. 7, № 2. – P. 360-369.
146. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients / Y. Zhang, Y. Chen, D. Chen [et al.] // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 844.
147. Impact of perioperative blood transfusion on survival of patients undergoing laparoscopic gastrectomy for gastric cancer / R. Gui, H. Tang, M. Gao [et al.] // J. BUON. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 396-402.

148. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013 / H. Xu, L. Xu, J.H. Page [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2016. – Vol. 8. – P. 61-71.
149. Incidence of chemotherapy induced anemia in patients diagnosed with solid tumors / H. Xu, L. Xu, J.H. Page [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124. – P. 4822.
150. International consensus statement on the peri–operative management of anaemia and iron deficiency / M. Munoz, A.G. Acheson, M. Auerbach [et al.] // Anaesthesia. – 2017. – Vol. 72. – P. 233-247.
151. Janis, M. Iron deficiency anemia in cancer patients / M. Janis // Oncol. Hematol. Rev. – 2012. – Vol. 8. – P. 74-80.
152. Jeong, O. Prevalence, severity, and evolution of postsurgical anemia after gastrectomy, and clinicopathological factors affecting its recovery / O. Jeong, Y.K. Park, S.Y. Ryu // J. Korean Surg. Soc. – 2012. – Vol. 82. – P. 79-86.
153. Khanevich, M. Treatment of pathients with stomath cancer, treated with cardiovascular pathology and anemia / M. Khanevich, E. Yuryev, M. Giparovich // Surgery, Gastroenterology and Oncology, abstract of papers submitted to the IASGO world congress, September 9-12, 2018. – Moscow, Russia, 2018. – P. 94-95.
154. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia – an overview / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, M. Ali [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 1992. – Vol. 7. – P. 145-153.
155. Liberal or restrictive transfusion in high–risk patients after hip surgery / J.L. Carson, M.L. Terrin, H. Noveck [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, № 26. – P. 2453-2462.
156. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease / J.L. Carson, M.M. Brooks, J.D. Abbott [et al.] // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 6. – P. 964-9711.
157. Long-Term quality of life profile in oncology: a comparison between cancer survivors and the general population / M.A. Annunziata, B. Muzzatti, C. Flaiban [et al.] // Support Care Cancer. – 2018. – Vol. 26. – P. 651-656.

158. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer / T.Y. Lee, E.P. Chiang, Y.T. // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 32. – P. 11313-11320.
159. Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for malignancy / F. Jakab, L. Baranyai, Z. Baranyai [et al.] // Act. Chir. Hung. – 1997. – Vol. 36, № 1. – P. 141-142.
160. Martin, A.K. Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies in Perioperative Blood Management: An Evidence–Based Analysis / A.K. Martin, J.R. Renew, H. Ramakrishna // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2017. – Vol. 31, № 6 – P. 2304-2311.
161. Mittelman, M. The implications of anemia in multiple myeloma / M. Mittelman // Clin. Lymphoma. – 2003 – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 23-29.
162. Naoum, F.A. Iron deficiency anemia in cancer patients / F.A. Naoum // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2016. – Vol. 38. – P. 325-330.
163. National Comprehenssive Cancer Network. Cancer– and chemoptherapy induced anemia. – URL: Available at: http://iron.sabm.org/reference/nccn_anemia_ guidelines.pdf, http://iron.sabm.org/reference/nccn_anemia_ guidelines.pdf. 2015. [Accessed 30 September 2017].
164. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer – and chemotherapy – induced Anemia. Version 2.2017 ©. – URL: www.NCCN.org.
165. Neurocognitive function, brainderived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression / C.F. Jehn, B. Becker, B. Flath [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2015. – Vol. 287. – P. 88-92.
166. Nurov, Ja.R. Long-term results of surgical treatment patients with stomach cancer / Ja.R. Nurov, F.Sh. Khalikova // Вестник науки и образования. – 2020. – Vol. 23, № 2 (101). – P. 85-90.
167. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention / M.M. Dawood, D.K. Gutpa, J. Southern [et al.] // Int. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 57, № 1. – P. 37-44.

168. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis–stimulating agents among Medicare patients with cancer / D.L. Hershman, D.L. Buono, J. Malin [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2009. – Vol. 101, № 23. – P. 1633-1641.
169. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin © versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial / M. Ychou, J.P. Pignon, P. Lasser [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 18S. – Abstract 4026.
170. Physical impairments and quality of life of colorectal cancer survivors: a case – control study / A. Sánchez-Jiménez, I. Cantarero-Villanueva.,G. Delgado-García [et al.] // Eur. J. Cancer Care. – 2015. – Vol. 24. – P. 642-649.
171. Pre- and post-gastrectomy anemia in gastric cancer patients / M. Jung, H. Kim, H.Y. Yoon, C.B. Kim // Korean J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 7. – P. 88-95.
172. Perioperative allogeneic blood transfusion exacerbates surgical stress–induced postoperative immunosuppression and has a negative effect on prognosis in patients with gastric cancer / M. Maeta, N. Shimizu, A. Oka [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 55. – P. 149-150.
173. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroe sophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 11-20.
174. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan / C.H. Ho, W.K. Chau, H.C. Hsu [et al.] // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 78, № 2. – P. 108-112.
175. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non–cardiac surgery: a retrospective cohort study / K.M. Musallam, H.M. Tamim, T. Richards [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1396-1407.
176. Preoperative management of colorectal cancer–induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort / M. Laso-Morales, C. Jericó, S. Gómez–Ramírez [et al.] // Transfusion. – 2017. – Vol. 57. – P. 3040-3048.

177. Pretransplantation blood transfusion revisited / E. Van Twuyver, R.J. Mooijaart, I.J. ten Berge [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, № 17. – P. 1210.
178. Prevalence and management of cancer–related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron / M. Aapro, A. Osterborg, P. Gasco [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 1954-1962.
179. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia / H. Ludwig, E. Muldur, G. Endler, W. Hubl // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 1886-1892.
180. Production and characterization of anti-recombinant human erythropoietin (rhEPO) monoclonal antibody / J. Yan, S. Wang, J.B. Mi [et al.] // J. Immunoassay Immunochem. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 91-101.
181. Progress in the treatment of advanced gastric cancer / Z. Song, U. Wu, J. Yang [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Vol. 39. – P. 7.
182. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients with recombinant erythropoietin / N. Casadevall, J. Nataf, B. Viron // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 246. – P. 469-475.
183. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer / B.D. Keeler, J.A. Simpson, O. Ng [et al.] // Br. J. Surg. – 2017. – Vol. 104. – P. 214-221.
184. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of erythropoietin in nonsmall-cell lung cancer with disease–related anemia / J.R. Wright, Y.C. Ung, J.A. Julian [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 1027-1032.
185. Recombinant human erythropoiesis stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials / J. Bohlius, K. Schmidlin, C. Brillant [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1532-1542.
186. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta–analysis of 57 studies including 9353 patients / J. Bohlius, J. Wilson, J. Seidenfeld [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 10. – P. 708-714.
187. Ribatti, D. Erythropoietin and tumor angiogenesis / D. Ribatti // Stem. Cells. Dev. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 1-4.

188. Risk factors for postoperative complications after gastrectomy in gastric cancer patients with comorbidities / T. Hamakawa, Y. Kurokawa, J. Mikami [et al.] // Surg. Today. Japan – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 224-228.
189. Rowland, J.H. Cancer survivorship: the interface of aging, comorbidity, and quality care / J.H. Rowland, R. Yancik // J. Natl. Cancer. Inst. – 2006. – Vol. 98. – P. 504-505.
190. Schrijvers, D. Erythropoiesis–stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use / D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 3. – P. 244-247.
191. Short-term prognostic value of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients: results of a cohort study / M.J. Wilson, W.A. Borstlap, J.W.T. Dekker [et al.] // Transfusion. – 2017. – Vol. 27. – P. 54.
192. Stein, K.D. Physical and psychological long–term and late effects of cancer / K.D. Stein, K.L. Syrjala, M.A. Andrykowski // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 2577-2592.
193. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial / I. Songun, H. Putter, E.M. Kranenbarg [et al.] // Lancet. Oncol. – 2010. – Vol. 11. – P. 439-449.
194. Symptoms, weight loss, and physical function in a lifestyle intervention study of older cancer survivors / K.M. Kenzik, M.C. Morey, H.J. Cohen [et al.] // J. Geriatr. Oncol. – 2015. – Vol. 6. – P. 424-432.
195. Terp Fjederholt, K. Perioperative blood transfusions increases the risk of anastomotic leakage after surgery for gastro-esophageal junction cancer / K. Terp Fjederholt, L.B. Svendsen, F.V. Mortensen // Am. J. Surg. – 2017. – Vol. 214, № 2. – P. 293-298.
196. The effect of chemotherapy–induced anemia on dose reduction and dose delay / L. Family, L. Xu, H. Xu [et al.] // Support. Care Cancer. – 2016. – Vol. 24. – P. 4263-4271.

197. The effects of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer / G.H. Kampschoer, K. Maruyama, M. Sasako [et al.] // World. J. Surg. – 1989. – Vol. 13, № 5. – P. 637.

198. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig, S. van Belle, P. Barrett-Lee [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 2293-2306.

199. The impact of blood transfusion on perioperative outcomes following gastric cancer resection: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database / M. Elmi, A. Mahar, D. Kagedan [et al.] // Can. J. Surg. – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 322-329.

200. The prevalence and clinical significance of postgastrectomy anemia in patients with early-stage gastric cancer: A retrospective cohort study / J.H. Kim, Y.J. Bae, K.H. Jun, H.M. Chin // Int. J. Surg. – 2018. – Vol. 52. – P. 61-66.

201. Urao, N. Erythropoietin – mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt – endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia / N. Urao, M. Okigaki, H. Yamada // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 1405-1413.

202. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer–associated anemia / C.L. Bennett, S.M. Silver, B. Djulbegovic [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 8. – P. 914-924.

203. Verraes, K. Iron deficiency in gastrointestinal oncology / K. Verraes, H. Prenen // Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28. – P. 19-24.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2759044

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2759044

Способ коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) (RU)***

Авторы: ***Юрьев Евгений Юрьевич (RU), Ханевич Михаил Дмитриевич (RU), Гипарович Михаил Алексеевич (RU), Алборов Александр Эдуардович (RU), Юрьева Анастасия Германовна (RU)***

Заявка № **2020131432**
Приоритет изобретения **23 сентября 2020 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **09 ноября 2021 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **23 сентября 2040 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 759 044 (13) C1

(51) МПК
A61K 31/295 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(52) СПК
A61K 31/295 (2021.05); A61K 31/714 (2021.05); A61K 38/16 (2021.05); A61P 7/06 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2020131432, 23.09.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2020

Дата регистрации:
09.11.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 23.09.2020

(45) Опубликовано: 09.11.2021 Бюл. № 31

Адрес для переписки:
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

(72) Автор(ы):
Юрьев Евгений Юрьевич (RU),
Ханевич Михаил Дмитриевич (RU),
Гипарович Михаил Алексеевич (RU),
Алборов Александр Эдуардович (RU),
Юрьева Анастасия Германовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2153351 C2, 27.07.2000. RU 2641030 C2, 15.01.2018. WO 2011099031 A1, 18.08.2011. ЮРЬЕВ Е.Ю. и др. "Коррекция анемии при хирургическом лечении рака желудка с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией". Трансфузиология 2018, т.20, no.2, с.49-60. XUAN-ZHANG HUANG et al. "Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric (см. прод.)

(54) Способ коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка

(57) Формула изобретения

Способ коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка, включающий введение гемостимулирующих железосодержащего, эритропоэтического и витаминного препаратов, отличающийся тем, что в предоперационном периоде в течение двух недель в 1, 7 и 14 дни внутривенно вводят карбоксимальтозат железа (III) в количестве 10 мг/кг, каждый второй день этого периода подкожно вводят 200 мг/кг рекомбинантного эритропоэтина человека и каждый второй день внутримышечно вводят цианокобаламин в дозе 0,2 мг.

(56) (продолжение):
cancer patients: meta-analysis". Dis Markers 2019; 2019: 7606128, PMID: 30719182.

RU 2759044 C1

RU 2759044 C1