

На правах рукописи

ЮРЬЕВ ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Научные руководители:

Ханевич Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор

Романенко Николай Александрович – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования им. проф. Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «___»_____2023 г. в ____:___ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, улица 2-я Советская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте ФГБУ РосНИИГТФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Переводчикова Н.И., 2018; Qunibi W.Y. et al., 2011).

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 (Рогозянская М.И. и соавт., 2020).

Клиническая симптоматика анемии при онкологических болезнях может быть выраженной, что влияет на качество жизни и адаптацию больных в социальных и семейных условиях (Гельфанд Б.Р., 2009).

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 женщин – 5-е место, а в структуре смертности у обоих полов – 3-е место (Каприн А.Д. и соавт., 2017). Своевременное выполнение периперационной химиотерапии и радикальное хирургическое лечение увеличивает выживаемость больных раком желудка (Но С.Н. et al., 2005; Song Z. et al., 2017). Наличие анемического синдрома часто препятствует началу проведения системной противоопухолевой терапии, в том числе, у пациентов, планируемых для хирургического лечения, и сказывается на их выживаемости (Мерабишвили В.М., 2013). Поэтому у данной категории больных очень важна своевременная коррекция анемии. Однако в настоящее время механизмы развития анемии у больных раком желудка недостаточно освещены в литературе. Их детальное изучение даст возможность для повышения эффективности корригирующей терапии.

Обычным способом коррекции анемического синдрома в предоперационном периоде у больных раком желудка является трансфузия эритроцитсодержащих компонентов (Петровский Б.В. и соавт., 1971; Абдулкадыров К.М. и соавт., 2001; Жибурт Е.Б., 2002). 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 (Khanevich M. et al., 2018). В тоже время гемотрансфузии должны выполняться только для предотвращения угрожающих жизни осложнений, которые не подлежат коррекции патогенетическими методами (Maeta M. et al., 1994).

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 (Абдулкадыров К.М. и соавт., 2001; Загреков В.И. и соавт., 2010; Bohlius J. et al., 2006; Naoum F.A., 2016).

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 неоадьювантной химиотерапии. В имеющейся литературе данные об эффективности применения препаратов эритропоэтина и внутривенного железа у больных раком желудка трактуются неоднозначно (Лапчинская И.Н., 2004; Casadevall N. et al., 2002; Bohlius J. et al., 2009; Schrijvers D. Et al., 2010; Ludwig H. et al. 2013). Особенно это актуально для больных, которым планируется после неоадьювантной 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. Вышесказанное требует дальнейшего изучения, что и явилось предметом данного исследования.

Цель исследования

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

Впервые выявлено, что высокая эффективность препаратов эритропоэтина у больных раком желудка обусловлена невысокой выработкой цитокинов воспаления (ИЛ-1 β , 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 неоадьювантную химиотерапию.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установленная причинно-следственная связь возникновения анемии с дефицитом железа и эндогенного эритропоэтина у больных раком желудка после неоадьювантной 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 неоадьювантную химиотерапию.

Проведённый сравнительный анализ коррекции анемии с помощью эритропоэстимулирующих препаратов в сочетании с железом для парентерального применения и трансфузий эритроцитов позволил показать сопоставимую эффективность. Однако в ходе дальнейшего наблюдения выявлено более частое возникновение послеоперационных 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 периоперационном 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 исследования

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты соответствуют направлениям исследований, обозначенным в п. 6 и п.13.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу клиничко-диагностических отделений ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», онкохирургических отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», 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». По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования 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.

Структура и объем диссертации

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. Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста и содержит 25 рисунков и 20 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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

Необходимые условия включения пациента в исследование:

- 1) информированное согласие пациента;
- 2) рак желудка, подтвержденный гистологически, хирургически операбельный по данным обследования;
- 3) у больного проведена neodъювантная химиотерапия;
- 4) наличие анемии с уровнем Hb менее 100 г/л;
- 5) отсутствие при обследовании признаков желудочного кровотечения с массивной кровопотерей;
- 6) исключение фолиево- и В₁₂ дефицитной анемии

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 1. В основной группе больных мужчин было 27, женщин – 19. Средний возраст составил $57,6 \pm 7,5$ лет. В группе сравнения мужчин было 32, женщин – 27. Средний возраст составил $59,1 \pm 8,2$ (таблица 1).

Как видно из данных таблицы 1, 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, фиброгастроуденоскопия с взятием биопсийного материала, рентгеноскопия желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, осмотр терапевта, анестезиолога.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Критерий	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=57)
	n (%)	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)

Всем больным, включённым в исследование, проводилась неоадьювантная химиотерапия.

Пациенты в течение 21 дня получали предоперационную подготовку с учетом сопутствующей патологии. При поступлении 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. 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 $90,2 \pm 5,9$ г/л (от 80 г/л до 98 г/л).

Обследование больных проводилось согласно стандартам, принятым и широко используемым для больных раком желудка в Городском Клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга: физикальные, инструментальные, лабораторные, гистологические, иммуногистохимические исследования.

Результаты проведенного исследования

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 железа, в котором изучали эритроцитные индексы, содержание железа, ферритин в сыворотке крови. Для исследования взяли группу больных РЖ после неoadьювантной химиотерапии (n=46). Параллельно для контроля исследовали группу больных (ретроспективные данные). В обеих группах диагностирована 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 таблице 1.

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 (таблица 2): 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).

Таблица 2 – 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 \pm 0,1 (2,7-3,8)	2,9 \pm 0,3 (2,8-3,4)
Hb (г/л)	88,1 \pm 1,3 (79-95)	86,7 \pm 1,1 (77-93)
HCT (%)	29,7 \pm 0,4 (25,1-35,6)	30,7 \pm 0,9 (26,7-35,8)
MCV (фл)	88,7 \pm 1,7 (72,3-99,5)	73,1 \pm 2,1* (63,4-89,0)
MCH (пг)	26,3 \pm 0,3 (24,4-29,9)	24,6 \pm 0,7* (21,4-28,1)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	15,5 \pm 0,8 (8,9-31,3)	6,3 \pm 1,2*** (4,1-9,1)
Уровень ферритина (мкг/л)	109,5 \pm 8,4 (83,6-247,6)	13,2 \pm 1,2*** (5,1- 32,7)
Коэффициент насыщения трансферрина (%)	32 \pm 5,4 (29-37)	16 \pm 3,7 (8-23)
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (мкмоль/л)	63 \pm 4,2 (59-76)	85 \pm 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).

Так, средний объём эритроцита (MCV) у больных 1-й подгруппы (диффузно-инфильтративный тип роста рака) был $88,7 \pm 1,7$ фл., в то время как во 2-й (инфильтративно-язвенный, блюдцеобразный, полиповидный) – существенно ниже, и составил $73,1 \pm 2,1$ фл ($p < 0,05$). Аналогично и при оценке среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) – в 1-й подгруппе MCH констатирован на уровне $26,3 \pm 0,3$ пг, во второй подгруппе этот показатель, как видно из таблицы 2, был существенно ниже – $24,6 \pm 0,7$ пг ($p < 0,05$). Эти данные указывают, что у больных 2-й подгруппы имел место хронический дефицит железа, обусловленный геморрагическим синдромом.

Кроме сравнительного анализа эритроцитных индексов, свидетельствующих о возможном снижении железа в организме, изучено содержание сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина и уровня ферритина в двух подгруппах. Так, у пациентов ($n=28$), которые имели инфильтративную форму роста проводилась неoadьювантная ХТ – 1-я подгруппа – уровень сывороточного железа и ферритина был практически у всех в норме, составлял $14,8 \pm 1,8$ мкмоль/л ($8,5-33,2$ мкмоль/л) и $106,4 \pm 8,2$ 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, $6,2 \pm 0,5$ мкмоль/л ($4,4-9,5$ мкмоль/л) и $16,1 \pm 1,1$ мкг/л ($5,1-34,6$ мкг/л) (таблица 2). При оценке коэффициент насыщения трансферрина (%) в 1-й подгруппе был на уровне $32 \pm 5,4$, а во второй подгруппе этот показатель был ниже – $16,3 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). То есть у исследуемой группы пациентов с экзофитным ростом РЖ вследствие изъязвления и длительного микроподкравливания постепенно развивался дефицит железа в организме.

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 методом исследования, ВЭГДС.

У онкологических пациентов недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина нередко приводит к развитию анемии. Это продемонстрировано в научных исследованиях у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической системы. 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 группы здоровых лиц ($n=21$) в возрасте от 21 до 62 лет ($Me=38$), из них – 10 женщин и 11 мужчин, с уровнем Hb от 120 до 154 г/л ($132,1 \pm 10,6$ г/л). После анализа обнаружено, что содержание эндогенного эритропоэтина у здоровых лиц в среднем $11,4 \pm 7,8$ 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 3.

Таблица 3 – Характеристика больных с анемией и контрольной группы

Показатель	Характеристика групп		
	Здоровые лица (n=21)	Контрольная группа с анемией (n=15)	Основная группа с анемией (n=46)
Женщины (n)	10	10	29
Мужчины (n)	11	5	17
Возраст (Ме/ лет)	35 (19-54)	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)
Примечание – * – Различия между группами статистически значимы ($p<0,05$).			

Также для оценки и сопоставления содержания сывороточного ЭПО набрана группа больных (n=15) с анемией, связанной с хроническими геморрагиями, как представлено в главе «Материал и методы исследования». Важно подчеркнуть, что у этих пациентов не было злокачественного заболевания. 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 ($p<0,001$). 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. Все больные раком желудка были после курсов неoadьювантной химиотерапии, обладающей цитостатическим эффектом, что могло оказать негативное влияние на гемопоэз и явиться одним из факторов, приведших к анемии.

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. Однако данных о роли цитокинов воспаления у больных раком желудка получивших неоадьювантную 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 неоадьювантной ХТ, перед плановым хирургическим лечением.

В основную группу включены пациенты с РЖ (n=46). Основные характеристики их представлены в таблице 1. В сыворотке крови, полученной у исследуемых больных, исследован уровень следующих 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 $3,3 \pm 2,9$ пг/мл (0,6-7,6 пг/мл), в контрольной группе (n=21) – $3,9 \pm 2,8$ пг/мл (0,4-15,2 пг/мл; $p=0,61$), что было незначимо статистически (рис. 1). Не обнаружено статистической разницы содержания ИЛ-1β, у больных $1,9 \pm 0,7$ пг/мл (0,3-18,2 пг/мл), в группе контроля – $1,2 \pm 0,4$ пг/мл (0,01-9,6 пг/мл; $p=0,35$). ИЛ-10 у больных – $5,6 \pm 3,3$ пг/мл (0,01-10,14 пг/мл), а в группе контроля – $2,8 \pm 1,3$ пг/мл (0,01-8,7 пг/мл; $p<0,05$). В то же время содержание ИЛ-6 у пациентов с анемией составило – $5,5 \pm 2,9$ пг/мл (0,1-18,1 пг/мл), в контрольной – $2,5 \pm 2,0$ 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.

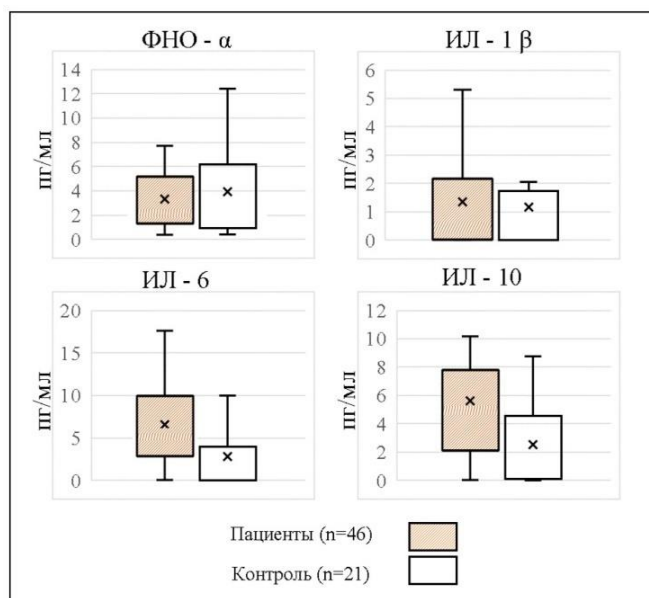


Рисунок 1 – Значения провоспалительных цитокинов у больных РЖ и здоровых лиц (контроль)

На основании выполненных анализов у больных раком желудка после неоадьювантной химиотерапии мы пришли к заключению, что патогенез анемии у данной категории больных связан с рядом причин, включая дефицит железа вследствие с геморрагического синдрома, недостаточного уровня эндогенного эритропоэтина в

крови. Однако мы не обнаружили существенной разницы содержания большинства провоспалительных цитокинов у исследуемых больных и здоровых лиц. Очевидно, это связано с предшествовавшим лечением – неоадьювантной 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.

В последние годы в генезе анемии онкологического заболевания придаётся большая роль повышению продукции 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 $57,6 \pm 7,5$ лет), им проведено исследование уровня гепсидина (таблица 1). Для контроля одновременно исследовали уровень гепсидина в группе здоровых лиц (n=21, мужчин 10, женщин – 11; средний возраст $35,1 \pm 9,8$ лет).

В ходе исследования выявлено, что уровень гепсидина у больных РЖ составил $18,01 \pm 3,6$ пг/мл (от 0,8 до 99,6 пг/мл; n=46), а в группе контроля – $13,31 \pm 4,2$ пг/мл (от 1,3 до 73,2 пг/мл; n=21) (рис. 2). Сопоставление полученных данных по обеим группам выявило, что статистически значимой разницы концентрации гепсидина у больных РЖ после неоадьювантной 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). Это обусловлено, по-видимому, предшествующей химиотерапией, в результате которой произошла редукция опухоли и уменьшение продукции цитокинов и гепсидина.

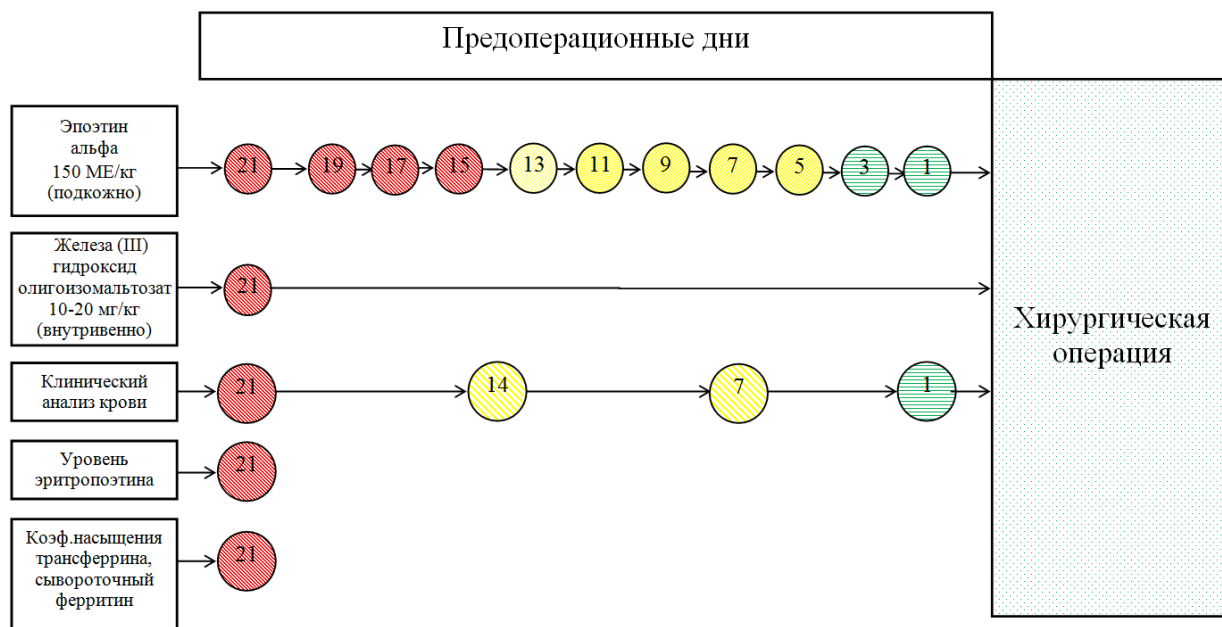


Рисунок 2 – Схема патогенетической коррекции анемии, контроль анализов крови на этапе предоперационной подготовки

Таким образом, выяснилось, что у больных раком желудка после проведенной неоадьювантной 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 низким синтезом эндогенного эритропоэтина в крови.

Важно подчеркнуть, что у больных имеет место абсолютный железодефицит, на который организм реагирует путём снижения продукции гепсидина в печени для увеличения выхода Fe из депо и повышения его всасывания в двенадцатиперстной и верхних отделах тощей кишки. Уровень 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 в своём исследовании не видели значимых изменений уровня гепсидина, т.к. у наших больных имел место абсолютный дефицит железа, что компенсаторно привело к снижению выработки гормона гепсидина в печени. Кроме того, увеличение содержания ИЛ-6 хоть и статистически значимо, но, по-видимому, не имеет того порогового уровня, который бы повысил продукцию гепсидина. Таким образом, учитывая, что у исследуемых больных имеет место низкий уровень ЭПО и абсолютный дефицит железа, данной категории пациентов может быть вполне оправдано назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина и парентерального железа.

С учетом патогенеза, для коррекции анемии у больных раком желудка после проведенной неоадьювантной химиотерапии разработана схема с использованием рекомбинантного эритропоэтина альфа и препаратов парентерального железа (рис. 2). Нами предложено за 21 день до планируемой операции внутривенно капельно 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:

$$\begin{aligned} & \text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times \\ & \times (\text{нормальная концентрация Hb (15 г/дл)} - \text{концентрация Hb больного (г/дл)}) \times \\ & \times \text{коэффициент (2,4)} + \text{депонированное железо (500 мг)} \end{aligned}$$

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 эритропоэстимулирующей терапии у четверых (8,7%) больных.

Для удобства в практической деятельности разработан алгоритм патогенетической коррекции анемии (рис. 3).

У 42 (91,3%) из 46 больных раком желудка достигнут положительный ответ на проводимую гемостимулирующую терапию. Отметим, что показатель гематокрита у пациентов после коррекции эпоэтином альфа и внутривенным железом в среднем увеличился с $29,9 \pm 1,7\%$ до $37,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$), гемоглобина – с $87,1 \pm 4,6$ г/л до $105,3 \pm 5,2$ г/л ($p < 0,001$; $n=46$). За исследуемый период уровень гемоглобина повысился на $18,2 \pm 4,1$ 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.

Важно отметить, что в ходе нашего исследования ни у одного пациента повышения 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. Это могло быть связано с недостаточным временем, а для получения эффекта у этих пациентов, по-видимому, требовалось не 3 недели, а 6-8 недель.

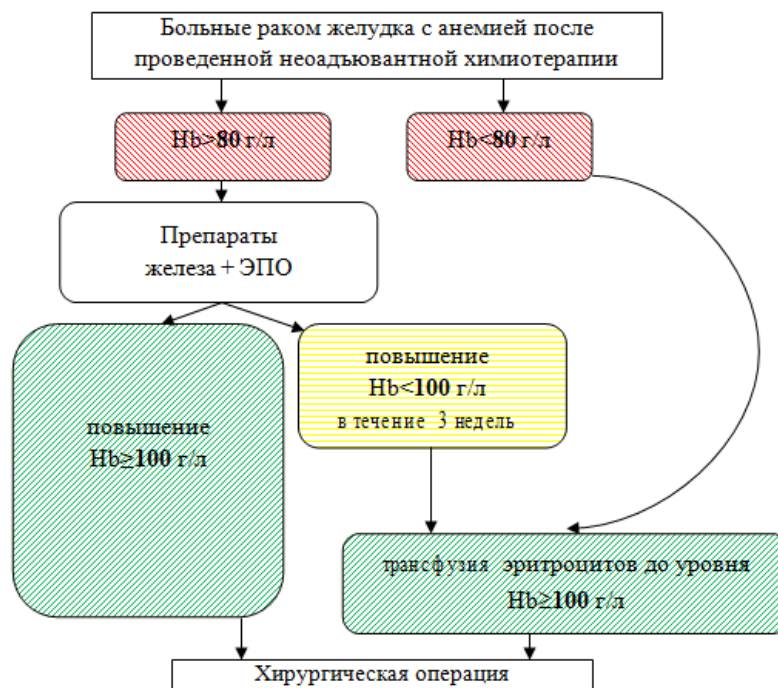


Рисунок 3 – Алгоритм коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка после проведенной неoadъювантной химиотерапии

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 эритропоэстимулирующей терапии у больных, имеющих не только легкую степень анемии, но и выраженную, не спешить с трансфузиями донорских эритроцитов. При этом статистически значимой зависимости подъема 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.

В качестве группы сравнения были взяты больные с диагнозом рак желудка после проведенной неoadъювантной ХТ ($n=57$) с анемией (уровень Hb $83,5\pm 4,5$ (от 75 до 93) г/л, гематокрита $27,2\pm 2,4\%$ (от 22% до 35%).

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 является 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. 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 предполагаемой 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 ($676,8 \pm 32,1$ мл). Во время переливаний уровень гематокрита увеличился с $32,2 \pm 0,2\%$ до $38,1 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$; $n=57$), гемоглобин с $83,5 \pm 4,5$ г/л до $105,0 \pm 4,1$ г/л ($p < 0,001$; $n=57$).

Нами выявлено статистически значимое повышение уровня гемоглобина на $22,2 \pm 6,3$ г/л; $p < 0,001$; $n=57$. Анализ позволил выявить статистически значимую обратную корреляцию исходного содержания гемоглобина и количества единиц донорских эритроцитов, потребовавшихся для коррекции анемии ($r = -0,35$; $p < 0,05$; $n=57$), и объёма перелитой эритроцитной взвеси ($r = -0,32$; $p < 0,05$; $n=57$). 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. Также установлена связь прибавки уровня гемоглобина от объёма перелитых эритроцитов ($r = 0,75$; $p > 0,05$; $n=57$). Не выявлено связи прибавки гемоглобина от возраста ($r = 0,04$; $p > 0,1$), пола ($r = 0,05$; $p > 0,1$) и массы тела ($r = -0,14$; $p > 0,05$).

С помощью патогенетического метода (назначение препаратов внутривенного железа и рекомбинантного эритропоэтина пациентам основной группы, $n=46$) констатировано существенное повышение уровня гематокрита с $30,9 \pm 0,4\%$ до $38,5 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$, $n=46$), гемоглобина – с $87,7 \pm 1,0$ г/л до $104,8 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,001$; $n=46$) в основной группе больных. В группе пациентов, получивших заместительную терапию трансфузиями эритроцитов (группа сравнения) выявлено повышение показателей: уровня гематокрита с $27,8 \pm 3,2\%$ до $33,1 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$; $n=57$), содержания гемоглобина – с $83,5 \pm 4,5$ г/л до $105,0 \pm 4,1$ г/л. Динамика показателей красной крови представлена в таблице 4 для обеих групп – пациентов, получавших патогенетическую терапию (основная группа), и тех, кто получал трансфузии эритроцитной взвеси (группа сравнения).

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

Важно подчеркнуть, что у пациентов, получивших эпоэтин альфа и препараты железа в последующем был постепенный прирост уровня гемоглобина на протяжении трех недель в отличие от больных, получивших трансфузии эритроцитов, где скачок уровня гемоглобина констатирован лишь после трансфузии. В дальнейшем больным выполнялись радикальные хирургические операции.

Таблица 4 – Изменение показателей общего анализа крови у исследуемых больных раком желудка после проведения неoadьювантной 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 \pm 0,6 (2,1-4,1)	3,9 \pm 0,7* (3,7-4,9)	3,0 \pm 0,7 (1,8-3,9)	3,7 \pm 0,5*** (3,1-5,1)
HGB (г/л)	87,1 \pm 4,6 (80-93)	105,3 \pm 5,2*** (102-116)	83,5 \pm 4,5 (75-93)	105,8 \pm 4,1*** (100-115)
HCT (%)	29,5 \pm 2,5 (25,2-35,3)	37,2 \pm 2,4*** (32-42)	27,8 \pm 2,4 (22,2-35,2)	33,1 \pm 2,2*** (29,1-39,9)
Прибавка HGB (г/л)	17,2 \pm 3,9 (10-23,0)		22,2 \pm 6,3* (9-38,1)	
Примечание – Различия между двумя группами по прибавке гемоглобина в ходе коррекции статистически достоверны * (p<0,05); и *** (p<0,001)				

После хирургического лечения в обеих группах отмечено снижение уровней гемоглобина и гематокрита, ассоциированные с кровопотерей и гемодилюцией (после инфузионной терапии). Интраоперационная кровопотеря у наших больных составила в среднем 237 \pm 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 эритропоетина альфа. Так как период полувыведения препарата составляет 18 часов, а его действие до 3-7 дней и препарата железа. То есть эритропоедин альфа и препарат железа сохранили свой эффект ещё в течение 1-2 недель. В то же время во второй группе уровень гемоглобина сохранялся практически на прежнем уровне (таблица 5).

Таблица 5 – Изменение содержания гемоглобина у больных в периоперационном периоде по поводу операции на желудке

Группы больных	Уровень Hb (г/л) до хирургической операции		Уровень Hb (г/л) после хирургической операции	
	исходно (1 сутки)	перед операцией (14 сут.)	1 день после операции (15 сут.)	7-10 дни после операции (23-26 сут.)
1 группа (n=48) (основная группа) (г/л)	87,1 \pm 4,6 (80-93)	105,3 \pm 5,2*** (102-116)	96,2 \pm 3,9 (89-104)	99,8 \pm 3,0* (95-115)
2 группа (n=57) (группа сравнения) (г/л)	83,5 \pm 4,5 (75-95)	105,8 \pm 4,1*** (100-115)	97,2 \pm 2,8 (87-109)	95,4 \pm 3,8 (91-114)
Примечание – Различия между двумя группами по прибавке гемоглобина в ходе коррекции статистически достоверны * (p<0,05); и *** (p<0,001)				

Во второй группе больных, получивших трансфузии эритроцитов уровень гемоглобина статистически значимо снижался. Непосредственно перед хирургическим вмешательством содержание Hb было также аналогично (p>0,1), в ходе операции из-за кровопотери и гемодилюции снижение содержания гемоглобина в обеих группах было

в равной степени, однако через 7-10 дней в основной группе уровень Hb повысился с $96,2 \pm 3,9$ до $99,8 \pm 3,0$ ($p < 0,05$). Однако сразу после трансфузии эритроцитной взвеси появилась фебрильная лихорадка, сопровождавшаяся ознобом, повышением температуры до $37,4-38,5$ °C у 8 (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 $37,8$ °C, длившееся 4 часа и купированное 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

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: гастрэктомии – у 36 (63,2%) пациентов, дистальные субтотальные резекции желудка – у 18 (31,6%), проксимальные резекции желудка у 3 (5,3%) пациентов. В исследуемых группах отсутствовали межгрупповые различия ($p > 0,05$), что позволило проводить сравнительный анализ.

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 $237 \pm 13,4$ мл (125-400 мл).

Так, при гастрэктомии средний объём 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 наложением многорядных швов) и отработанной техники операций хирургами, опытом операционных сестёр, анестезиологов.

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 послеоперационном 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 во внимание, что измеряемая обычно потеря крови не совпадает с настоящими значениями. Для оценки интраоперационной кровопотери клиницистам важно также учитывать потерю крови, в составе удаленного или резецированного желудка и клетчатки, объём которых достигает 350-450 мл (объём крови в гистологическом препарате 150-200 мл).

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

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

Проанализировали 103 хирургические 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 преобладали над хирургическими (таблица 6). В обеих группах в разной степени наблюдались сердечно-сосудистые осложнения, из них преобладали: нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий, экстрасистолии, зафиксированы у 5 больных в основной группе и у 7 – в группе сравнения, которые были купированы в первые три дня после операции.

Таблица 6 – 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 ($p>0,05$).		

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 – в группе сравнения. Острая сердечно-сосудистая недостаточность констатирована у 1 больного в основной группе и 2-х – в группе сравнения. Энцефалопатия III степени возникла в раннем послеоперационном периоде у 1 больного в основной группе и 2 больных в группе сравнения.

Таким образом, в ходе исследования выяснены основные механизмы развития анемии (абсолютный дефицит железа в организме, обусловленный хроническими кровотечениями из опухоли, и недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина), что позволило разработать эффективный алгоритм коррекции анемии с назначением внутривенных препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина у больных раком

желудка после проведенной неоадьювантной химиотерапии. Использование в практике алгоритма позволяет отказаться от переливаний эритроцитсодержащих компонентов крови у большинства пациентов. Предложенный алгоритм вносит существенный вклад в подготовку больных раком желудка с анемией к операции после проведенной неоадьювантной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлены основные механизмы развития анемии у больных раком желудка после проведенной неоадьювантной 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-1 β , ИЛ-10, интерферон- γ) и гепсидина в сыворотке крови у исследуемых больных раком желудка свидетельствует о несущественном их вкладе в генез анемии, что обусловлено проведенной неоадьювантной 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 неоадьювантной 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 неоадьювантной химиотерапии показаны при тяжелой 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, позволяющим безопасно провести хирургическое лечение, является 100 г/л.

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 В₁₂ в сыворотке крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гипарович, М.А. Особенности трансфузионной терапии больных раком желудка с выраженной сердечно-сосудистой патологией в послеоперационном периоде / М.А. Гипарович, М.Д. Ханевич, Е.Ю. Юрьев // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Трансфузиология. – 2017. – Т. 18, № 2, Приложение 1. – С. 11-12.
2. Ханевич, М.Д. Особенности лечения больных раком желудка, имеющих конкурирующую сердечно-сосудистую патологию / М.Д. Ханевич, Н.А. Карасева, Е.Ю. Юрьев, М.А. Гипарович // Материалы IX Съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 201.
3. Юрьев, Е.Ю. Влияние выраженной сердечно-сосудистой патологии на хирургическое лечение больных раком желудка / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, Н.А. Карасева, М.А. Гипарович // Белые ночи – 2017: сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 125.
4. Юрьев, Е.Ю. Влияние переливания крови на послеоперационные осложнения при лечении больных с раком желудка / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич // Белые цветы – 2017: IV Всероссийский научный медицинский форум студентов и молодых ученых с международным участием. Сборник тезисов. – Казань: КГМУ, 2017. – С. 304.
5. Юрьев, Е.Ю. Влияние периоперационного переливания крови на послеоперационные осложнения и прогноз при хирургическом лечении больных раком желудка / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич // XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: сборник тезисов. – Москва: РНИМУ, 2017. – С. 274.
6. Юрьев, Е.Ю. Принципы трансфузионной терапии у больных раком желудка с выраженной сердечно-сосудистой патологией в послеоперационном периоде / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович // Белые ночи – 2017: сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 125.
7. Ханевич, М.Д. Успешное комплексное лечение больной старческого возраста с распространенным раком желудка IV стадии / М.Д. Ханевич, Н.А. Карасева, М.А. Гипарович, И.В. Егорова, И.Ю. Басария, Е.Ю. Юрьев // Вестник хирургии им. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 1. – С. 78-80.
8. Юрьев, Е.Ю. Коррекция анемии при хирургическом лечении больных раком желудка, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, А.Э. Алборов, А.А. Безверхий // Трансфузиология. – 2018. – № 2. – С. 76-82.
9. Алборов, А.Э. Комплексный подход к коррекции анемии при резекциях печени у онкологических больных / А.Э. Алборов, Н.А. Романенко, М.Д. Ханевич, Е.Ю. Юрьев // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 29.
10. Ханевич, М.Д. Вариант хирургической тактики при нарушении целостности пищевода при формировании эзофагоjejунального анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом / М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, Е.Ю. Юрьев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 67-69.

11. Ханевич, М.Д. Коррекция анемии при лечении больных раком желудка, отягощенных сердечно-сосудистой патологией / М.Д. Ханевич, Е.Ю. Юрьев, М.А. Гипарович // Трансфузиология. – 2019. – Т. 20, № S1. – С. 70-71.
12. Ханевич, М.Д. Пути снижения объема инфузионно-трансфузионной терапии у онкологических больных в периоперационном периоде / М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, Е.Ю. Юрьев // Трансфузиология. – 2019. – Т. 20, № S1. – С. 72-73.
13. Юрьев, Е.Ю. Тактика коррекции анемии перед хирургическим лечением у больных раком желудка / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, А.Э. Алборов // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 55-56.
14. **Романенко, Н.А. Коррекция анемии трансфузиями эритроцитов, препаратами внутривенного железа и эритропоэтина в предоперационном периоде у больных колоректальным раком с метастатическими очагами в печени / Н.А. Романенко, А.Э. Алборов, Е.Ю. Юрьев, С.С. Бессмельцев // Трансфузиология. – 2020. – Т. 21, № 4. – С. 337-349.**
15. Алборов, А.Э. Комплексный подход к коррекции анемии в предоперационном периоде при резекциях печени у онкологических больных / А.Э. Алборов, Н.А. Романенко, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, Е.Ю. Юрьев // Белые ночи 2020 : тезисы VI Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 года. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 1.
16. **Гипарович, М.А. Причины анемии у больных раком желудка в периоперационном периоде / М.А. Гипарович, М.Д. Ханевич, Е.Ю. Юрьев, А.Э. Алборов, Е.Р. Шилова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 6. – С. 29-33.**
17. Романенко, Н.А. Исследование содержания цитокинов воспаления при анемии у больных колоректальным раком с метастазами в печень / Н.А. Романенко, А.А. Алборов, О.Е. Розанова, Е.Ю. Юрьев [и др.] // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 60.
18. Юрьев, Е.Ю. Роль неадекватной продукции эндогенного эритропоэтина в развитии анемии у больных раком желудка после неоадьювантной химиотерапии / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович [и др.] // Трансфузиология. – 2022. – Т. 23, № S2. – С. 60-61.
19. **Патент № 2759044 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/295, А61К 31/714, А61К 38/16. Способ коррекции анемии в предоперационном периоде у больных раком желудка: № 2020131432: заявл. 23.09.2020: опубл. 09.11.2021 / Е.Ю. Юрьев, М.Д. Ханевич, М.А. Гипарович, А.Г. Юрьева; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЗН	– анемия при злокачественных новообразованиях
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЭ	– гастрэктомия
ИЛ	– интерлейкин
РЖ	– рак желудка
ТЭ	– трансфузия эритроцитов
ХТ	– химиотерапия
ЭМ	– эритроцитная масса
ЭПО	– эритропоэтин
ЭР	– эритропоэтиновые рецепторы
ЭЭ	– эндогенный эритропоэтин
FLOT	– Оксалиплатин, Кальция фолинат, 5-Фторурацил, Доцетаксел
FOLFOX	– Оксалиплатин, Кальция фолинат, 5-Фторурацил
Нб, HGB	– гемоглобин
MCHC	– средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	– средний объем эритроцита
ФНО- α	– фактор некроза опухоли