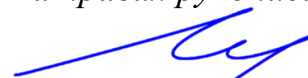


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Корнев Дмитрий Олегович

**Менеджмент крови пациентов на этапе хирургического лечения рака
толстой кишки II – III стадий**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лядов Владимир Константинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Эпидемиология рака толстой кишки: заболеваемость и смертность	18
1.2 Хирургическое лечение местнораспространенного рака толстой кишки: летальность и осложнения	19
1.3 Анемия и дефицит железа как факторы неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки	21
1.4 Прогностическое значение кровопотери при раке толстой кишки	26
1.5 Гемотрансфузия – предиктор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки	28
1.6 Коррекция железодефицитной анемии в клинической практике	33
1.7 Экономическая составляющая терапии железодефицитной анемии	38
1.8 Менеджмент крови пациента – новая парадигма кровосбережения	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Дизайн, схема, протокол и объем выборки исследования	44
2.2 Компоненты концепции менеджмента крови пациентов	47
2.3 Критерии включения, невключения и исключения	49
2.4 Первичная и вторичные конечные точки исследования	50
2.5 Предоперационное обследование	50
2.6 Общая характеристика пациентов	54
2.7 Диагностика анемии	56
2.8 Схема коррекции анемии	58
2.9 Особенности хирургических вмешательств	59
2.10 Методика выполнения операций и ведения пациентов	60
2.11 Критерии оценки тяжести послеоперационных осложнений	62
2.12 Методы статистического анализа	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
3.1 Коррекция анемии на дооперационном этапе	65
3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения	69

3.3 Отдаленные результаты лечения	75
3.4 Фармако-экономический анализ	80
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ А	115
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В 2022 году по данным ресурса GLOBOCAN рак толстой кишки (РТК) был диагностирован более чем у 1 миллиона 926 тысяч человек, что соответствует третьей позиции в структуре онкологической заболеваемости в мире. При этом показатели смертности, обусловленной РТК, уступают лишь раку легкого: зарегистрировано более 900 тысяч летальных исходов [1].

Распространенность РТК в нашей стране постепенно растет. Так, в 2022 году в Российской Федерации на 100 тысяч населения было выявлено 165 случаев рака ободочной кишки (5,7% от общего числа выявленных злокачественных новообразований (ЗНО)) и 125 случаев рака прямой кишки (4,3% от выявленных случаев ЗНО). В 2023 году в России на 100 тысяч населения было выявлено уже 172 случая рака ободочной кишки (7% от общего числа выявленных ЗНО) и 128 случаев рака прямой кишки (4,9% от выявленных случаев ЗНО). Прирост заболеваемости РТК за последние 10 лет составил 29,4% для ободочной и 27,1% для прямой кишок, соответственно. Зафиксировано более 35 тысяч летальных исходов от РТК в России за 2023 год [2].

Хирургический метод специального противоопухолевого лечения является ведущими в радикальном лечении РТК. Выявление заболевания на ранних стадиях способствует тому, что значение хирургического подхода продолжает расширяться: так, например, в Соединенных Штатах Америки оперативное вмешательство является единственным видом лечения у 84% пациентов при РТК [3].

В то же время, важной проблемой хирургического вида специального противоопухолевого лечения РТК является высокая частота развития послеоперационных осложнений (ПОО), которая может превышать 25% даже при ранних стадиях данного заболевания [4].

Такие результаты обусловлены различными факторами, включая коморбидный статус и пожилой возраст пациентов, страдающих РТК, а также запущенные стадии онкологического процесса (крупные ЗНО с инвазией в соседние органы и структуры, метастатическое поражение отдаленных органов, опухолевая диссеминация и т.д.) и наличие осложненного течения онкологического заболевания (токсико-анемический синдром, кишечная непроходимость, перфорация опухоли т.д.) [5].

Одним из наиболее распространенных осложнений РТК является анемия, в частности, железодефицитная (ЖДА) обусловленная абсолютным дефицитом железа (ДЖ), которая по данным европейского многоцентрового исследования ECAS выявляется при этом заболевании с частотой от 39% (на этапе первичной диагностики) до 75% (в процессе специального противоопухолевого лечения (лекарственного, хирургического, радиотерапевтического)) [6].

Схожие данные получены в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании de Castro J. и соавторов. В исследование было включено в общей сложности 295 пациентов с солидными ЗНО различной первичной локализации. Анемия, в т.ч. железодефицитная, на момент постановки диагноза была выявлена у 39% пациентов, при этом во время специального противоопухолевого лечения анемия развилась у 60% пациентов [7].

В ходе крупного обсервационного исследования Musallam K. и соавторы проанализировали результаты более чем 227 тысяч различных хирургических вмешательств, в т.ч. при РТК, в результате которого установили, что наличие анемии, даже легкой степени, является независимым предиктором 30-дневной послеоперационной летальности (отношение шансов (ОШ) 1,42, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31 – 1,54) и развития ПОО (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,30 – 1,40). Сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная недостаточность, нагноение операционных ран и/или эвентрация, сепсис и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) чаще регистрировались у пациентов с выявленной перед операцией анемией, в т.ч. железодефицитной [8].

Еще одним неблагоприятным фактором, повышающим риск развития ПОО при хирургическом лечении РТК, является интраоперационная кровопотеря (ИОК), особенно объемная. По данным проведенного Simillis C. и соавторами мета-анализа 43 исследований, включающего результаты лечения более 59 тысяч пациентов, наличие кровопотери объемом > 500 мл значимо повышало вероятность развития ПОО (ОШ 2,29; $p = 0,007$). Так, несостоятельность анастомоза чаще развивалась при кровопотере, превышающей 100 мл (ОШ 1,14; $p = 0,007$) и в 3 раза чаще при кровопотере > 500 мл (ОШ 3,15; $p < 0,001$); аналогичная корреляция была установлена для инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), длительности пребывания пациентов в стационаре, измеряемой в койко-днях, показателей общей и безрецидивной выживаемостей (ОВ и БРВ) [9].

Наконец, по данным мета-анализа 36 исследований базы данных Cochrane периоперационные переливания компонентов крови являются независимыми предикторами низкой выживаемости после специального хирургического противоопухолевого лечения ранних и местнораспространенных стадий РТК (ОШ 1,42, 95% ДИ 1,20 – 1,67) [10].

Таким образом, все вышеперечисленные факторы подчеркивают необходимость активного внедрения технологий кровосбережения в стратегию лечения РТК.

Наиболее эффективным решением данной задачи по мнению проведенного в 2020 г. междисциплинарного совета международных и российских экспертов представляется внедрение в клиническую практику концепции менеджмента крови пациента (МКП): современной парадигмы кровосбережения, основанной на сочетании коррекции анемии, минимизации ятрогенной кровопотери и ограничения частоты осуществляемых в клинической практике гемотрансфузий [11; 12].

Учитывая комбинированный характер лечения пациентов с запущенной (IV стадией) РТК и редкое развитие анемии при ранней (I стадии) заболевания, наше

исследование было посвящено оценке влияния МКП на результаты лечения местнораспространенного РТК (II – III стадий).

Степень разработанности темы исследования

При анализе литературы, посвященной влиянию МКП на результаты лечения РТК, было отмечено дефицит соответствующих исследований. Между тем, роль анемии в развитии неблагоприятных результатов лечения изучена достаточно глубоко.

Так, Leichtle S. и соавторы изучили результаты более 23 тысяч плановых оперативных вмешательств в объеме радикальных резекций ободочной и прямой кишок из базы данных NSQIP [13]. Анемия в исследовании была выявлена у 47,4% пациентов, в т.ч. тяжелой степени у 1,3% пациентов и средней степени у 7,4% пациентов. После квазирандомизации с учетом 40 клинико-лабораторных показателей сохранялся повышенный риск развития ПОО при наличии анемии тяжелой (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,05 – 3,19), средней (ОШ 2,19, 95% ДИ 1,63 – 2,94), легкой (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,20 – 1,86) степеней тяжести. Отмечено статистически значимое увеличение длительности пребывания пациентов в стационаре в койко-днях при наличии даже легкой степени анемии ($p < 0,05$).

Simoes C. и соавторы в одноцентровом исследовании при оценке результатов более 300 операций по поводу ЗНО органов брюшной полости, включая 100 резекций различных отделов толстой кишки (ободочной и прямой кишок), выявили 6 независимых предикторов развития ПОО: пожилой возраст (ОШ 1,03, 95% ДИ 1,01 – 1,06), анестезиологический риск по шкале Американского анестезиологического общества (American Society of Anesthesiologists (ASA)) 3 и выше (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,34 – 5,49), уровень гемоглобина крови (Hb) до операции ниже 120 г/л (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,15 – 4,15), нецелевое применение коллоидных растворов (ОШ, 1,89, 95% ДИ 0,99 – 3,75), ИОК \geq 500 мл (ОШ 2,06, 95% ДИ 0,97 – 4,42), применение препаратов вазопрессорной поддержки (ОШ 4,67, 95% ДИ 1,41 – 15,48) [14].

Влияние переливания компонентов крови на результаты лечения РТК изучалось и в мета-анализе, проведенном Pang Q. и соавторами, обобщившем результаты лечения более 170 тысяч пациентов. Периоперационное переливание компонентов крови снижали ОВ (отношение рисков (ОР) 0,33, 95% ДИ 0,24 – 0,41; $p < 0,001$) и канцер-специфическую ОВ (ОВк) (ОР 0,34, 95% ДИ 0,21 – 0,47; $p < 0,001$), а также способствовали увеличению частоты ИОХВ (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56 – 2,28; $p < 0,001$), осложнений со стороны дыхательной системы (ОР 2,01, 95% ДИ 1,54 – 2,63; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой системы (ОР 2,20, 95% ДИ 1,75 – 2,76; $p < 0,001$), а также несостоятельности межкишечных анастомозов (ОР 1,51, 95% ДИ 1,29 – 1,79; $p < 0,001$) и повторных хирургических вмешательств (ОР 2,88, 95% ДИ 2,05 – 4,05; $p < 0,001$) [15].

Таким образом, предоперационная анемия, объемная ИОК и периоперационные гемотрансфузии являются мощными независимыми предикторами неблагоприятных результатов специального противоопухолевого лечения РТК, в частности хирургического, способствуя повышению частоты развития ПОО и летальных исходов, а также снижению показателей ОВ, БРВ и ОВк.

В связи с этим, мы посчитали необходимым оценить влияние данных факторов на результаты лечения РТК в отечественной когорте пациентов, а также изучить возможности концепции МКП как современной парадигмы кровосбережения по улучшению результатов хирургического лечения местнораспространенного РТК (II – III стадий).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий путем применения стратегии менеджмента крови пациента.

Задачи исследования:

1) Провести анализ эффективности коррекции железодефицитной анемии с помощью парентерального введения железа карбоксимальтозата (III) на амбулаторном этапе в рамках подготовки пациентов к хирургическому лечению рака толстой кишки II – III стадий.

2) Изучить влияние интраоперационной кровопотери и периоперационной гемотрансфузии, а также ведения пациентов в рамках концепции менеджмента крови на непосредственные результаты хирургических вмешательств при раке толстой кишки II – III стадий.

3) Исследовать влияние менеджмента крови пациентов на отдаленные результаты хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий.

4) Провести фармако-экономический анализ целесообразности применения концепции менеджмента крови пациента на этапе хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий.

Научная новизна

1) Впервые изучено влияние рутинного применения концепции менеджмента крови пациента на непосредственные результаты радикальных хирургических вмешательств при раке толстой кишки II – III стадий, включая объем интраоперационной кровопотери, частоту периоперационных трансфузий компонентов крови, число и структуру послеоперационных осложнений, продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

2) Впервые выполнена оценка влияния концепции менеджмента крови пациента на показатели общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемостей после хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий.

3) Впервые проведен анализ фармако-экономических показателей до и после внедрения в практику лечения рака толстой кишки II – III стадий менеджмента крови пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные автором новые научные результаты и разработанные методологические основы внедрения концепции менеджмента крови пациента в практику лечения пациентов при раке толстой кишки II – III стадий имеют научно-практическую ценность, подтверждая клиническую и финансово-экономическую эффективность данного подхода.

Результаты проведенного исследования позволят внедрить алгоритм применения менеджмента крови на амбулаторном и стационарном этапах радикального хирургического лечения пациентов при раке толстой кишки II – III стадий в специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации.

Таким образом, результаты исследования подтверждают необходимость диагностики и коррекции предоперационной ЖДА у всех пациентов с местнораспространенными ЗНО ободочной и прямой кишок на дооперационном этапе.

Разработанная и внедренная в клиническую практику с целью коррекции проявлений ЖДА концепция МКП подтвердила свою безопасность и благоприятное влияние на ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения РТК II – III стадий, что позволяет планировать дальнейшее масштабирование методики на основе многоцентровых исследований.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является проспективным наблюдательным исследованием с группой исторического контроля, выполненным на кафедре онкологии в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) на основании решения локального этического комитета (ЛЭК), протокол № 5 от «29» ноября 2022 года.

Набор пациентов осуществлялся на клинической базе в онкологическом отделении №4 Онкологического центра №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (далее «Онкологический центр №1 ГБУЗ ГKB имени С.С. Юдина ДЗМ»), ранее – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»).

От всех пациентов проспективной группы исследования или их законных представителей было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 200 пациентов с подтвержденным диагнозом «Рак ободочной или прямой кишки II – III стадий», перенесших хирургическое лечение в онкологическом отделении №4 (абдоминальной онкологии) с сентября 2019 года по декабрь 2023 года. Стадирование осуществляли в соответствии с международной классификацией онкологических заболеваний TNM 8-й редакции [16]. У всех пациентов в исследовании было подтверждено наличие ЖДА согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [26].

Необходимый объем выборки был определен исходя из планируемой статистической мощности 80% с применением двустороннего уровня значимости в 5%, а также предположения о снижении частоты периоперационных гемотрансфузий в группе исследования не менее чем на 15% (с 25 до 10%), согласно данным зарубежной и отечественной литературы.

Группу исследования А (n = 100 человек) составили пациенты, проходившие специальное противоопухолевое лечение в соответствии с положениями концепции МКП (Приложение А). Группа контроля Б (n = 100) включала

пациентов, у которых из вышеперечисленных компонентов применялась лишь прецизионная хирургическая техника.

Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки на нормальность распределения количественных данных. Количественные данные были представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо как медиана (межквартильный размах – разность между 25-й и 75-й процентилями) для непараметрических данных. Качественные переменные выражались в числах и процентах (n, %). Для сравнения количественных параметрических данных между двумя группами использовался t-тест Стьюдента, для поиска различий между количественными непараметрическими данными применялся критерий Манна-Уитни (для независимых групп) или критерий Вилкоксона (для связанных групп).

Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. При поиске различий в качественных данных между связанными группами использовался критерий Мак-Немара.

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

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

Для оценки выживаемости и длительности послеоперационного койко-дня использовался однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом Кокса путем оценки ОР. В многофакторный анализ были включены предикторы, достоверные по результатам однофакторного анализа. Выживаемость была графически представлена с помощью кривых Каплана-Майера.

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

Формирование базы данных проводилось с использованием программы Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и SPSS версии 23.0 (Нью-Йорк, США) и в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов survival, survminer и ggplot2.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования обоснована целесообразность внутривенного применения железа карбоксимальтозата (III) на амбулаторном этапе с целью коррекции железодефицитной анемии, поскольку данная технология позволяет добиться увеличения уровня гемоглобина крови к моменту выполнения оперативного вмешательства в среднем на $29,8 \pm 6,9$ г/л ($p = 0,0017$), а также железа на $16,3 \pm 9,6$ мкмоль/л ($p = 0,00013$) и ферритина сыворотки крови на $102,7 \pm 43,7$ мкг/л ($p = 0,00034$), снижения общего числа пациентов с анемией на 38% ($p = 0,00021$) и числа пациентов с анемией средней и тяжелой степеней ($p = 0,003$) по сравнению с методом предоперационной гемотрансфузии.

2. Установлено, что факт осуществленной периоперационной гемотрансфузии (1 доза эритроцитарной взвеси = 244,7 мл) коррелирует с повышением частоты послеоперационных осложнений (ОШ = 4,26, 95% ДИ 2 – 9,22; $p = 0,0002$), а также низкие показатели Hb крови (пороговое значение ниже 113 г/л) являлись предиктором неблагоприятных исходов (ОШ = 0,88, 95% ДИ 0,81 – 0,97; $p = 0,008$). В то время как менеджмент крови пациента обеспечивает снижение частоты периоперационных гемотрансфузий в 7,7 раз (4 против 31 случая, $p = 0,0009$), уменьшает число послеоперационных осложнений в 2,7 раз (ОШ = 2,705, 95% ДИ 1,212 – 6,315; $p = 0,017$), и способствует сокращению суммарной длительности пребывания пациентов в стационаре (медиана (Q1; Q3) 9 (8; 11) против 12 (9; 16,25) койко-дней, $p = 0,0011$).

3. Определено, что менеджмент крови пациента позволяет в 2,2 раза снизить вероятность прогрессирования / рецидива рака (ОШ = 2,223, 95% ДИ 0,992 – 5,025;

$p = 0,0421$), уменьшить риск летального исхода от любых причин в 3,6 раза ($OR = 3,61$, 95% ДИ 1,344 – 9,694, $p = 0,0109$) и риск смерти от прогрессирования онкологического процесса в 7,3 раза ($OR = 7,289$, 95% ДИ 1,436 – 36,988, $p = 0,0165$).

4. Показано, что применение концепции менеджмента крови пациента приводит к статистически значимому снижению затрат на лечение, составляющему 93 209,98 рублей на 1 пациента ($p = 0,00612$), благодаря снижению частоты периоперационных трансфузий компонентов крови, числа послеоперационных осложнений, а также суммарной длительности пребывания пациентов в стационаре.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пунктам 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний) и 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Так, разработка и внедрение в практику протокола концепции менеджмента крови пациента, включающего медикаментозную коррекцию железодефицитной анемии на амбулаторном этапе, минимизацию хирургической кровопотери с помощью прецизионной хирургической техники и лапароскопических технологий, а также ограничения показаний к трансфузии компонентов крови, позволило достичь улучшения непосредственных результатов хирургического лечения данной группы пациентов (пункт 4).

Кроме того, в рамках исследования было продемонстрировано благоприятное влияние концепции менеджмента крови пациента на отдаленные результаты хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий (пункт 10).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов подтверждена достаточным количеством пациентов в группах, использованием современных методов сбора и оценки материала, методами многомерного статистического анализа. Выводы и клинические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертационного исследования состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и кафедры медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), протокол № 1 от «26» июня 2025 года.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и получили положительные оценки на следующих конференциях:

1. II Научно-практическая конференция Молодежного Совета первой онкологической больницы города Москвы «Актуальные вопросы современной онкологии», 27 октября 2023 года, «Амбулаторная коррекция анемии перед плановыми резекциями толстой кишки».

2. XXVII Российский онкологический конгресс, 14 – 16 ноября 2023 года, «Опыт коррекции железодефицитной анемии при раке толстой кишки на амбулаторном этапе».

3. X Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2024», 3 – 7 июля 2024 года, доклад на тему: «Коррекция анемии при раке толстой кишки на амбулаторном этапе лечения».

4. XXVIII Российский онкологический конгресс, 12 – 14 ноября 2024 года, доклад на тему: «Влияние концепции кровосберегающих технологий на непосредственные результаты хирургического лечения больных колоректальным раком».

5. Форум онкологов Сибири и Дальнего Востока, 13 – 14 марта 2025 года, доклад на тему: «Коррекция анемии как метод профилактики осложнений резекций толстой кишки при раке: результаты проспективного исследования».

6. Московский онкологический форум, 18 – 20 июня 2025 года, доклад на тему: «Фармако-экономический анализ эффективности коррекции анемии препаратами железа у пациентов с колоректальным раком».

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке идеи, постановке задач и реализации цели диссертационного исследования, дизайна и методов исследования, самостоятельно выполнил поиск и анализ современных международных и отечественных исследований, которые легли в основу обзора литературы.

Автор принимал непосредственное участие в хирургическом лечении и периоперационном ведении включенных в исследование пациентов.

Кроме того, автором самостоятельно сформирована база данных, включающая показатели 200 пациентов, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Результаты исследования доложены автором на российских и международных научно-практических конференциях, а также опубликованы в виде научных статей.

Личный вклад автора на всех этапах работы над научным трудом составил не менее 90%.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них: 3 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 иная публикация по теме диссертационного исследования из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, 4 публикации в сборниках материалов российских и международных конференций по теме диссертационного исследования.

Структура и объем и диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и включает в себя: введение, 4 главы, состоящие из обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с описанием результатов исследования и заключением, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений и условных обозначений, а также 2 Приложений.

Диссертационная работа содержит 19 таблиц (из них: 17 в тексте, 2 в Приложениях), 16 рисунков.

Список литературы включает 117 источников (из которых: 26 отечественных авторов и 91 – зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака толстой кишки: заболеваемость и смертность

РТК занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди всех ЗНО как в мире, так и в России. По данным исследования GLOBOCAN в 2022 году в мире зарегистрировано более 1,926 тысяч новых случаев РТК, что составляет 9,6% от всех впервые зарегистрированных случаев ЗНО. РТК является также третьей по значимости причиной смертности от рака после ЗНО легкого и молочной железы: общее число умерших достигло в 2022 году 904 тысяч человек, что составляет 9,3% среди всех летальных исходов от ЗНО [1]. По некоторым прогнозам, к 2030 году глобальное бремя РТК увеличится на 60%, достигнув более чем 2,2 миллионов новых случаев и 1,1 миллионов летальных исходов в год [17].

В странах с высоким социально-демографическим индексом наблюдается значительный рост заболеваемости РТК, в т.ч. среди пациентов молодого, трудоспособного возраста. Необходимо отметить, что в мире в последние годы на фоне успешного внедрения скрининговых программ наблюдается постепенное снижение уровня смертности: стандартизированный по возрасту показатель смертности снизился с 14,3 до 13,7 на 100 тысяч человек, как и уровень потерь потенциальных лет жизни населения [18].

В России в последние десятилетия также отмечается устойчивая тенденция к росту числа выявленных ЗНО. Так, стандартизованный показатель заболеваемости раком ободочной кишки в России за 2022 год составил 15,3 случая на 100 тысяч населения, что несколько выше мировых значений (11,4 случаев на 100 тысяч населения). Удельный вес РТК в структуре онкологической смертности в РФ в 2022 году составляет 8,4% (23 364 случая). Летальность в течение года с момента установления диагноза в России составила 19,1% в 2022 году, что в значительной мере обусловлено высоким показателем запущенности данного заболевания. Так, распространенность III стадии РТК (с поражением регионарных лимфатических

узлов) составляет 22,6% при опухолях ободочной кишки и 29,7% при раке прямой кишки [2].

Именно стадией опухоли на момент диагностики преимущественно определяются показатели выживаемости при РТК. Так, Brenner Н. и соавторы отмечают, что 5-летняя ОВ при РТК превышает 90% при лечении пациентов с I стадией заболевания и едва достигает 10% для группы пациентов с отдаленными метастазами [19].

В исследовании Benitez S. и соавторов при анализе результатов лечения 139 тысяч пациентов было установлено, что показатель 3-летней ОВ составлял 95,6% (95% ДИ 93,4 – 97,0) при I стадии РТК, 90,6% (95% ДИ 88,9 – 92,0) при II стадии, 76,3% (95% ДИ 74,1 – 78,4) при III стадии и 23,5% (95% ДИ 21,9 – 25,1) при наличии отдаленных метастазов [20].

Анализ популяционного регистра по надзору, эпидемиологии и итоговым результатам в США продемонстрировал, что при раке прямой кишки показатель 5-летней ОВ составляет 88% для стадии I РТК, 81% для стадии IIА, 50% для стадии IIВ, 83% для стадии IIIА, 72% для стадии IIIВ, 58% для стадии IIIС и, наконец, 13% при наличии отдаленных метастазов (IV стадии) [21].

1.2 Хирургическое лечение местнораспространенного рака толстой кишки: летальность и осложнения

Хирургическое вмешательство является наиболее распространенным и эффективным методом лечения РТК. В то же время любое оперативное вмешательство неизбежно сопровождается риском развития осложнений и летальных исходов.

Так, Diers J. и соавторы провели анализ результатов плановой и экстренной хирургии РТК в Германии за 2012 – 2017 годы, изучив исходы лечения более 287 тысяч пациентов. Послеоперационная летальность в исследовании достигла 5,7% при операциях на ободочной кишке и 3,7% при раке прямой кишки. Отмечена зависимость основных показателей послеоперационного периода от выполнения

оперативного вмешательства в условиях специализированного или общехирургического стационаров: частота развития несостоятельности анастомоза составляла от 8,1 (при операциях на ободочной кишке) до 9,3% (при операциях на прямой кишке), а потребность в релапаротомии – от 17 до 19,6%, соответственно [22].

Degiuli M. и соавторы в рамках многоцентрового рандомизированного исследования оценивали частоту развития осложнений после правосторонней гемиколэктомии среди 258 пациентов. Общая частота осложнений в зависимости от выполнения или невыполнения тотальной мезоколонэктомии варьировала от 26 до 31%, тяжелые осложнения (≥ 3 степени по шкале Клавьен-Диндо) встречались у 10,4 – 14,6% пациентов, 30-дневная послеоперационная летальность составила 5,2% [23].

Также, Саламахин М.П. и соавторы в ретроспективном исследовании проанализировали клинические данные 968 пациентов, прооперированных по поводу ЗНО толстой кишки, при этом у 10% пациентов отмечены осложнения опухолевого процесса (кишечная непроходимость, опухолевый распад и др.). Послеоперационная летальность составила 0,6%, при этом достоверно реже отмечалась у пациентов младше 75 лет (ОШ 0,092, 95% ДИ 0,017 – 0,509; $p = 0,06$). У мужчин значимо чаще выполнялись повторные операции (ОШ 2,189, 95% ДИ 1,125 – 4,259; $p = 0,021$). Несостоятельность анастомоза чаще развивалась после комбинированных резекций (ОШ 3,328, 95% ДИ 1,011 – 10,957; $p = 0,048$) и в группе пациентов, оперированных традиционным доступом (ОШ 2,984, 95% ДИ 0,9 – 9,892; $p = 0,074$) [24].

В контролируемом рандомизированном исследовании, посвященном влиянию интраоперационной флуоресцентной оценки кровоснабжения на частоту несостоятельности прямокишечного анастомоза, Алексеев М. и соавторы выявили несостоятельность у 12,1% пациентов. При многофакторном анализе с развитием данного осложнения были связаны мужской пол (ОШ = 3,8, 95% ДИ 9 – 7,7; $p < 0,01$), возраст $\leq 62,5$ лет (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,1 – 4,1; $p = 0,03$), формирование анастомоза на высоте $\leq 6,5$ см от анального края (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,3 – 7,5; $p =$

0,01), а применение интраоперационной флуоресцентной ангиографии способствовало снижению частоты несостоятельности (ОШ 0,4, 95% ДИ 0,2 – 0,8; $p = 0,02$) [25].

Ретроспективное исследование Куликова Е.П. и соавторов было посвящено анализу результатов 170 плановых резекций прямой кишки по поводу рака. Несмотря на отсутствие случаев госпитальной летальности частота развития несостоятельности анастомоза составила 11%, а предикторами ее возникновения оказались мужской пол (ОШ 3,35, 95% ДИ 1,21 – 9,80; $p = 0,027$) и необходимость мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки во время операции (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,07 – 6,45; $p = 0,032$) [26].

Безусловно, высокая частота развития несостоятельности анастомоза и других ПОО требуют активного поиска модифицируемых факторов, влияние на которые могло бы улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения РТК.

1.3 Анемия и дефицит железа как факторы неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки

Дефицит железа (ДЖ) в организме является значимым метаболическим нарушением, способным привести к развитию анемии. ДЖ является наиболее частым и широко распространенным примером дефицита микроэлементов и по данным ВОЗ затрагивает в мире приблизительно 2 млрд человек [27].

По данным систематического обзора Peyrin-Biroulet L. и соавторов ДЖ с анемией или без нее выявляется у пациентов хирургического профиля с частотой от 32 до 60% [28].

Ключевыми тестами для диагностики ДЖ являются сывороточный ферритин (СФ), а также сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ) [29; 30].

Абсолютный ДЖ диагностируется при снижении уровня СФ, который отражает величину запасов железа в организме. Для определения абсолютного ДЖ

используется пороговое значение ферритина сыворотки крови < 100 мкг/л, при снижении этого показателя < 30 мкг/л говорят о тяжелом абсолютном ДЖ. Функциональный ДЖ определяется по снижению показателя НТЖ. Наличие функционального ДЖ констатируют при уровне СФ > 100 мкг/л в сочетании с насыщением трансферрина менее 20% [31].

ВОЗ определяет факт наличия анемии у взрослых по концентрации Нв < 130 г/л у мужчин, < 120 г/л у небеременных женщин и < 110 г/л у беременных женщин. Выделяют анемию легкой, средней и тяжелой степеней: уровень Нв крови не ниже 90, 89 – 70 и ниже 70 г/л, соответственно [27].

Анемия на фоне ДЖ (абсолютного и функционального) чрезвычайно распространена у онкологических пациентов, осложняя течение онкологического процесса и приводя к снижению эффективности специального противоопухолевого лечения. Распространенности ЖДА в онкологии посвящен ряд крупных обсервационных исследований [32].

По результатам проспективного эпидемиологического исследования European Cancer Anaemia Survey 2019, проведенного в 34 европейских странах с участием 15 тысяч пациентов, было установлено, что анемия развивается у онкологических пациентов, в том числе страдающих РТК, с частотой случаев от 39,3% (на момент диагностики опухоли) до 75,0% (в процессе противоопухолевого лечения) [6].

Аналогичные данные получены в многоцентровом проспективном обсервационном исследовании de Castro J. и соавторов, проведенном в Испании. Анемия была диагностирована у 38,6% из 295 обследованных пациентов до начала лечения и у 60,2% пациентов была выявлена во время лечения. При этом распространенность ДЖ до начала противоопухолевой терапии составила 59%: у 48 пациентов (31,8%) выявлен абсолютный ДЖ и у 41 пациента (27,2%) – функциональный [7].

В многоцентровом исследовании García-Erce J. и соавторов, включающем 735 пациентов (44,5% составили женщины) после хирургического вмешательства

по поводу РТК, общая распространенность анемии составила 36%, из них 62% случаев были обусловлены абсолютным ДЖ [33].

Согласно данным Musallam M. и соавторов, проанализировавших результаты хирургического лечения 227 425 некардиологических пациентов, у 30,4% пациентов до операции была диагностирована анемия. Было выявлено, что 30-дневная послеоперационная летальность была выше при наличии анемии (ОШ 1,42, 95% ДИ 1,31 – 1,54), причем это влияние было отмечено как при анемии средней и тяжелой степеней (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,29 – 1,60), так и при легкой степени тяжести анемии (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,3 – 1,53). ПОО (сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная недостаточность, нарушения со стороны центральной-нервной системы (ЦНС), ИОХВ, сепсис) также регистрировались чаще у пациентов с выявленной перед операцией анемией, чем у пациентов без нее (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,30 – 1,40), в т.ч. при наличии анемии легкой степени (ОШ 1,31, ДИ 1,26 – 1,36) [8].

Учитывая высокую частоту развития ЖД и анемии при РТК, был проведен ряд обсервационных исследований для оценки влияния этого фактора на показатели выживаемости пациентов. Так, Kwon H. и соавторы выявили анемию перед плановой резекцией толстой кишки по поводу рака I – III стадий у 46,7% из 1003 прооперированных пациентов. Показатель 3-летней ОВ был значительно ниже при исходном наличии анемии (81,5% против 87,5%, $p = 0,002$). Кроме того, данный показатель был ниже у пациентов, получивших периоперационное переливание аллогенных эритроцитов (76,9% против 88,2%, $p < 0,001$). Было установлено, что 3-летняя ОВ составила 76,1% при наличии анемии и переливании эритроцитарной взвеси, 78,4% при отсутствии анемии и выполнении гемотрансфузии, 86,2% при анемии без переливания эритроцитарной взвеси и 89,4% при отсутствии анемии и гемотрансфузии, соответственно ($p < 0,001$) [34].

Схожее по дизайну исследование Tokunaga R. и соавторов показало, что у 43,2% из 592 оперированных пациентов была диагностирована анемия перед хирургическим вмешательством. Показатели 5-летней ОВ составили 59,0% у пациентов с анемией и 79,5% при ее отсутствии ($p < 0,001$). При анализе структуры

анемического синдрома отмечено, что микроцитарная анемия диагностировалась у 27,0% пациентов, нормоцитарная – у 67,2% пациентов и макроцитарная лишь у 5,8% пациентов; показатели 5-летней ОВ составили 50,0%, 60,8% и 79,4%, соответственно ($p = 0,2198$) [35].

Схожие исследования также проводились среди западноевропейских и американских пациентов. Так, Morner M. и соавторы выявили ЖДА у 51,8% из 496 пациентов, оперированных по поводу I – III стадий РТК в специализированном стационаре в Швеции. Наличие анемии было ассоциировано со снижением показателей ОВ (ОР 2,1, 95% ДИ 1,4 – 3,2), хотя статистически значимого влияния на показатели БРВ выявлено не было (ОР 1,6, 0,97 – 2,6) [36]. При дальнейшем анализе авторский коллектив установил, что дополнительными факторами, определявшими снижение показателей ОВ, являлись повышенный уровень С-реактивного белка (> 10 мг/л) и снижение уровня альбумина (< 35 г/л) [37].

Также, Simoes C. и соавторы подтвердили наличие ЖДА у 30,5% из 308 пациентов, оперированных по поводу РТК. Было установлено, что уровень Hb до операции менее 120 г/л являлся независимым предиктором развития ПОО (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,21 – 4,07; $p = 0,014$) [14].

Крупное многоцентровое ретроспективное исследование было проведено Leichtle S. и соавторами, которые изучили по базе данных Национальной программы улучшения качества хирургической помощи в США результаты лечения 23 348 пациентов, перенесших плановые резекции толстой кишки по поводу ЗНО. Было установлено, что наличие анемии до операции является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, включая повышение вероятности развития инфаркта миокарда, инсульта, почечной недостаточности, летального исхода в течение 30 дней после операции и длительной госпитализации. По сравнению с пациентами, не страдающими анемией, у пациентов с тяжелой, умеренной и легкой анемией чаще отмечалась низкая выживаемость с ОШ 1,83 (95% ДИ 1,05 – 3,19), 2,19 (95% ДИ 1,63 – 2,94) и 1,49 (95% ДИ 1,20 – 1,86), соответственно, а также была характерна большая длительность пребывания в стационаре ($p < 0,001$) [13].

Мета-анализ 12 одноцентровых ретроспективных исследований с участием 3 588 пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение РТК, был проведен под руководством Wilson M. Было изучено влияние на частоту развития ПОО как ЖДА, так и собственно ДЖ. Последний был выявлен у 48% пациентов, в то время как ЖДА была выявлена у 66% пациентов. Было установлено, что наличие ДЖ было связано с увеличением частоты осложнений (однофакторное ОШ 1,94, $p = 0,03$, многофакторное ОШ 1,84, $p = 0,07$), чаще отмечался при опухолях правой половины ободочной кишки ($p < 0,001$), высокой степени анестезиологического риска по классификации ASA ($p = 0,002$), позднем выявлении новообразования ($p = 0,01$) и пожилом возрасте пациента ($p = 0,04$). Мета-анализ показал, что наличие анемии до операции способствовало значимому снижению ОВ (ОР 1,56, 95% ДИ 1,30 – 1,88; $p < 0,001$) и БРВ (ОР 1,34, 95% ДИ 1,11 – 1,61; $p = 0,002$) [38].

Так, Fowler A. и соавторы проанализировали результаты лечения 949 445 пациентов из 24 исследований. ЖДА, выявленная до операции у 39,1% пациентов, была связана с увеличением риска летального исхода (ОШ 2,90 – 3,68; $I^2 = 97\%$; $p < 0001$), острого повреждения почек (ОШ 3,75 – 4,76; $I^2 = 60\%$; $p < 0001$), ИОХВ (ОШ 1,93 – 3,18; $I^2 = 99\%$; $p < 0001$) и частоты осуществляемых гемотрансфузий (ОШ 5,04 – 6,17; $I^2 = 96\%$; $p < 0001$) [39].

Наконец, в России Жабина А.С. и соавторы изучили 69 пациентов, страдающих РТК, при этом уровень сывороточного железа ниже референсных значений был выявлен наряду с анемией у 54% пациентов. При однофакторном анализе установлено, что анемия чаще выявлялась у пациентов с неудаленной первичной опухолью ($p = 0,05$) [40].

Имеются также данные крупного исследования Дарбишгаджиева Ш.О. и соавторов, которые проанализировали результаты 418 резекций левой половины ободочной кишки и установили, что концентрация Нв крови < 90 г/л (ОШ 3,45, 95% ДИ 1,19 – 10,0; $p = 0,033$) и содержание эритроцитов крови $< 3,1 \times 10^{12}$ /л (ОШ 6,44, 95% ДИ 1,91 – 21,65; $p = 0,009$) статистически значимо влияли на вероятность развития осложнений, в частности, несостоятельности толстокишечного анастомоза [41].

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что наличие анемии и/или ДЖ перед плановой операцией по поводу РТК является фактором риска по развитию целого ряда неблагоприятных результатов лечения, включая повышенный риск развития хирургических осложнений и летальных исходов, а также снижение показателей выживаемости. Ниже представлены данные литературы, подтверждающие ухудшение результатов лечения РТК по мере увеличения объема кровопотери и проведения трансфузии компонентов крови.

1.4 Прогностическое значение кровопотери при раке толстой кишки

подавляющее большинство ретроспективных исследований, посвященных влиянию кровопотери на результаты лечения РТК, были проведены в странах азиатского региона. Так, Shibutani M. и соавторы изучили результаты 277 лапароскопических резекций толстой кишки по поводу РТК II – III стадий. Средний объем кровопотери во время операции составил 30 мл (диапазон от 5 до 120 мл, медиана 107 мл). Несмотря на небольшой объем кровопотери в изученной выборке пациентов, показатели ОВ и БРВ были статистически значимо ниже среди 66 пациентов с кровопотерей, превышавшей 107 мл ($p = 0,029$ для ОВ и $0,0240$ для БРВ) [42].

Исследование Тамагавы Н. и соавторов сообщает о результатах лечения 1 597 пациентов, перенесших хирургическое лечение РТК в период с 2000 по 2019 годы. Пациенты были классифицированы при помощи ROC-анализа на группу с высокой ИОК (≥ 200 мл, $n = 489$) и низкой ИОК (< 200 мл, $n = 1 108$), 95% ДИ = $0,573 - 0,694$; площадь под ROC-кривой = $0,674$; $p < 0,001$). Показатели ОВ и БРВ через 5 лет после операции составили $89,3\%$ и $63,4\%$, соответственно, для группы с высокой ИОК и $96,9\%$ и $77,8\%$ для группы с низкой ИОК, различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). ИОК была выше у пациентов мужского пола и с высоким индексом массы тела (ИМТ) (≥ 30 кг/м²), при локализации новообразования в прямой кишке и распространенности опухолевого процесса T4 по международной классификации онкологических заболеваний TNM 8-го издания

[16], а также при выполнении лапаротомного оперативного доступа. Многофакторный анализ подтвердил, что объемная ИОК была независимым фактором риска для ОВ и БРВ [43].

Okamura R. и соавторы также провели крупное ретроспективное исследование, включив в него более 1,5 тысяч пациентов старше 80 лет, оперированных по поводу РТК I – III стадий. В результате многофакторного анализа было установлено, что ИОК объемом более 200 мл являлась независимым фактором риска развития ПОО (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,08 – 1,86), снижения показателей ОВ (ОР 1,34, 95% ДИ 1,04 – 1,72) и БРВ (ОР 1,29, 95% ДИ 1,03 – 1,62) [44].

Li Z. и соавторы при изучении когорты из 1 540 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу РТК, установили, что больший объем кровопотери приводил к более частому возникновению ПОО (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,72 – 2,45, $p < 0,00001$). Кроме того, меньший объем ИОК был связан с улучшением показателей ОВ (ОШ = 1,45, 95% ДИ 1,17 – 1,80, $p = 0,0007$) и БРВ (ОШ = 1,76, 95% ДИ 1,40 – 2,21, $p < 0,00001$) [45].

В работе Kang B. и соавторов были проанализированы 4 250 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу резектабельных стадий РТК. Было установлено, что больший уровень ИОК способствовал более длительному послеоперационному пребыванию в стационаре ($p < 0,01$) и большей частоте развития хирургических осложнений ($p = 0,01$). Высокие показатели ИОК (ОР = 1,352, 95% ДИ 1,142 – 1,601; $p = 0,001$) и интраоперационная гемотрансфузия (ОР 1,487, 95% ДИ = 1,011 – 2,188; $p = 0,044$) были независимыми прогностическими факторами худшей ОВ. Также отмечено, что большая ИОК (ОР = 1,338, 95% ДИ 1,150 – 1,558; $p = 0,001$) была независимым предиктором БРВ [46].

Наиболее значимым систематическим исследованием данного вопроса на сегодняшний день является обзор Charalambides M. и соавторов, которые в 2023 году представили результаты мета-анализа 43 исследований и 59 813 пациентов. Было установлено, что частота развития ПОО повышалась при объеме ИОК 150 – 350 мл (ОШ 2,09, $p < 0,001$) и > 500 мл (ОШ 2,29, $p = 0,007$). Частота развития

несостоятельности анастомоза также возрастала по мере увеличения объема кровопотери от 50 – 100 мл (ОШ 1,14, $p = 0,007$) до 250 – 300 мл (ОШ 2,06, $p < 0,001$) и 400 – 500 мл (ОШ 3,15, $p < 0,001$). Частота послеоперационного пареза ЖКТ была выше при кровопотере от 100 до 200 мл (ОШ 1,90, $p = 0,02$). ИОХВ чаще встречались при объеме кровопотери 200 – 500 мл (ОШ 1,96, $p = 0,04$). При кровопотере более 400 мл чаще отмечали прогрессирование рака (ОР 1,97, $p = 0,03$), ОВ была ниже при кровопотере 200 – 500 мл (ОР 1,15, $p < 0,001$) и БРВ ниже при кровопотере выше 200 – 400 мл (ОР 1,33, $p = 0,01$) [47].

Согласно клиническим рекомендациям, основными механизмами ухудшения показателей выживаемости при объемной кровопотере во время операции являются недостаточность компенсаторных механизмов организма, нарушение гемодинамических показателей (за счет развития гиповолемии, геморрагического шока), развитие системной воспалительной реакции, интраоперационная гипотермия, и наконец, развитие коагулопатии [48].

Таким образом, даже относительно несущественный с клинической точки зрения объем кровопотери во время операции способен ухудшить непосредственные и отдаленные результаты лечения РТК, что требует активного внедрения в клиническую практику кровосберегающих технологий и менеджмента крови.

1.5 Гемотрансфузия – предиктор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки

Известно, что гемотрансфузии могут приводить к различным ранним и поздним постгемотрансфузионным осложнениям, а именно: обусловленной переливанием компонентов крови циркуляторной перегрузке и повреждению легких (приводящему к дыхательной недостаточности), иммунному и неиммунному гемолизу, аллергическим реакциям (вплоть до анафилактического шока), аллоиммунизации антигенами эритроцитов донора, реакции отторжения при несовместимости донорских компонентов крови с кровью реципиента,

бактериальной (вплоть до развития септической реакции) и вирусной контаминации, цитратной интоксикации и нарушению водно-электролитного баланса, а также перегрузке железом и др. [58]. Сведения о возможных постгемотрансфузионных реакциях и осложнениях, которые могут возникнуть у реципиента представлены ниже (Таблица 1).

Таблица 1 – Сведения о возможных постгемотрансфузионных реакциях и осложнениях

Патогенетический фактор	Вид реакции/осложнения
Увеличение объема циркулирующей крови	Циркуляторная перегрузка, сердечная недостаточность
Донорские антилейкоцитарные антитела у реципиента	Острое повреждение легких, дыхательная недостаточность
	Одышка
Антитела к белкам плазмы	Аллергическая реакция
Выброс брадикинина	Гипотензия, шок
Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками	Гипертермическая негемолитическая реакция
Наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (AB0, резус и другая несовместимость)	Иммунные / неиммунные реакции (острый гемолиз)
Гемотрансфузия несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора	Отсроченный внутриклеточный (тканевой) гемолиз
Появление антиэритроцитарных аллоантител у реципиента через 24 часа – 28 дней после переливания компонентов крови	Отсроченная серологическая гемотрансфузионная реакция
Появление антиэритроцитарных аллоантител у реципиента через 24 часа – 28 дней после переливания компонентов крови	Отсроченная серологическая гемотрансфузионная реакция
Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов донора на фоне введения иммунокомпетентных клеток	Постгемотрансфузионная болезнь – «трансплантат против реципиента»
Образование антител к тромбоцитам и/или лейкоцитам	Постгемотрансфузионная пурпура
Трансфузия инфицированных компонентов крови	Септический шок
Многokратные гемотрансфузии	Перегрузка железом (гемохроматоз)

Существует ряд исследований, подтверждающих неблагоприятное влияние периперационной трансфузии компонентов крови на результаты онкологических хирургических вмешательств. Так, например, Goubran Н. и соавторы считают, что иммуномодуляция, связанная с гемотрансфузией, является важной комплексной биологической реакцией иммунной системы реципиента, которая приводит к подавлению иммунного ответа. Механизмы, лежащие в основе иммуномодуляции, включают наличие иммуносупрессивных цитокинов и апоптотических клеток, которые либо присутствуют в донорских компонентах, либо образуются в процессе обработки и заготовки компонентов крови [49]. Авторы сообщают об иммуносупрессивном эффекте (который часто называется трансфузионно-индуцированной иммунной модуляцией) периперационного переливания компонентов крови при хирургическом лечении РТК. Так, среди 134 пациентов, у которых проводилась трансфузия компонентов крови, у 33 (24,6%) развились инфекционные осложнения по сравнению с 9 (4,3%) из 209 пациентов, которым гемотрансфузии не проводились ($p < 0,0001$). Переливания компонентов крови независимо ассоциировались со снижением показателей ОВ (ОР 2,24, 95% ДИ 1,60 – 3,15) и БРВ (ОР 1,71, 95% ДИ 1,28 – 2,28): 5-летняя ОВ была ниже у пациентов, которым переливали компоненты крови (45,9% против 61,0%; $p < 0,0001$), БРВ также была ниже при осуществлении гемотрансфузии (15,5% против 31,6%; $p < 0,0001$) [50].

Ferraris V. и соавторы изучили результаты более 940 тысяч некардиологических операций, при этом интраоперационная гемотрансфузия была проведена у 5,1% пациентов. Среди пациентов, перенесших трансфузию хотя бы 1 дозы эритроцитарной взвеси, отмечено более частое развитие ИОХВ, осложнений со стороны дыхательной системы, повреждения почек, сепсиса, а также выявлены более низкие показатели ОВ и БРВ у онкологической когорты пациентов ($p < 0,01$) [51].

Проведение периперационной гемотрансфузии является известным негативным фактором прогноза как в отношении частоты развития ПОО, так и отдалённых результатов лечения пациентов с РТК. Однако возможность отказа от

трансфузии компонентов крови благодаря применению различных форм препаратов железа является дискуссионной. Так, в хирургии РТК проводился ряд сравнительных исследований, оценивающих как непосредственные, так и отдаленные результаты оперативных вмешательств в зависимости от факта проведения гемотрансфузии.

В работе Busch O. и соавторов приведены результаты хирургического лечения РТК среди 475 пациентов. Было установлено, что риск прогрессирования РТК был значительно выше у пациентов, получавших переливание компонентов крови (аллогенную или аутологичную эритроцитарную взвесь) по сравнению с пациентами, которым гемотрансфузии не проводились. БРВ через 4 года после операции составляла при отсутствии гемотрансфузии 73% против 59% при ее выполнении ($p = 0,001$). ИОХВ возникли у 26% пациентов, а показатель 30-дневной послеоперационной летальности составил 1,7%, при этом различий между пациентами, получавшими переливание аллогенной и аутологичной крови, не было [53].

Jagoditsch M. и соавторы также изучили предикторы низкой отдаленной выживаемости среди 597 пациентов, перенесших резекцию различных отделов толстой кишки по поводу РТК. Переливание крови было связано с увеличением послеоперационной летальности в течение 60 дней: летальность после трансфузии 3 и более единиц эритроцитарной взвеси составляла 6% по сравнению с 1% для пациентов, которые получили от 1 до 3 единиц, и 0% при отсутствии гемотрансфузии. Влияния переливания компонентов крови на показатели отдаленной выживаемости установлено не было [54].

В то же время, Steup W. и соавторы в одноцентровом ретроспективном исследовании оценили отдаленные результаты лечения 644 оперированных пациентов и установили, что 5-летняя ОВ была ниже среди получавших гемотрансфузию пациентов (80 против 90,5%; $p < 0,05$), как и 5-летняя БРВ (73,9 против 83,4%; $p < 0,01$) [55].

Harlaar J. и соавторы проанализировали показатели отдаленной выживаемости 475 оперированных по поводу РТК пациентов, рандомизированных

в группы аутологичной или аллогенной гемотрансфузий. Показатель 20-летней ОВ был ниже в группе пациентов, получивших аутологичную трансфузию компонентов крови (21 против 28%, $p = 0,041$; ОР 1,24, 95% ДИ 1,00 – 1,54; $p = 0,051$). Также в группе аутологичной гемотрансфузии оказался ниже показатель 10-летней ОВк (48 и 60%, $p = 0,020$; ОР 1,39, 95% ДИ 1,05 – 1,83; $p = 0,045$) [56].

Крупное исследование провели Acheson A. и соавторы, оценившие результаты лечения более 20 тысяч пациентов, 58,8% из которых получили переливание эритроцитарной взвеси. Аллогенное переливание эритроцитарной взвеси было связано с повышением риска смерти от всех причин (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,55 – 1,91; $p < 0,001$) и от прогрессирования рака (ОР 1,71, 95% ДИ 1,43 – 2,05; $p < 0,001$), а также коррелировало с повышенной вероятностью развития ИОХВ (ОШ 3,27, 95% ДИ 2,05 – 5,20; $p < 0,001$) и повторного хирургического вмешательства (ОШ 4,08 95% ДИ 2,18 – 7,62; $p < 0,001$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре у пациентов, перенесших переливание крови, была значительно выше ($17,8 \pm 4,8$ против $13,9 \pm 4,7$ дней, $p = 0,005$) [57].

Наконец, Pang Q. и соавторы обобщили результаты 36 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 174 тысяч пациентов: периоперационная гемотрансфузия снижала ОВ (ОР 0,33, 95% ДИ 0,24 – 0,41; $p < 0,001$) и ОВк (ОР 0,34, 95% ДИ 0,21 – 0,47; $p < 0,001$), но не влияла на БРВ (ОР 0,17, 95% ДИ 0,12 – 0,47; $p = 0,248$). Было установлено, что переливание даже 1 дозы эритроцитарной взвеси увеличивало риск развития ИОХВ (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56 – 2,28; $p < 0,001$), осложнений со стороны дыхательной системы (ОР 2,01, 95% ДИ 1,54 – 2,63; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой системы (ОР 2,20, 95% ДИ 1,75 – 2,76; $p < 0,001$), несостоятельности анастомоза (ОР 1,51, 95% ДИ 1,29 – 1,79; $p < 0,001$), повторной операции (ОР 2,88, 95% ДИ 2,05 – 4,05; $p < 0,001$) и общетерапевтических осложнений (ОР 1,86, 95% ДИ 1,66 – 2,07; $p < 0,001$) [15].

Таким образом, результаты проведенных ранее исследований подтверждают неблагоприятное влияние периоперационной трансфузии компонентов крови на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения РТК. В то же

время, вышеупомянутые исследования проводились в различные временные периоды и не включали российских пациентов, что требует уточнения влияния гемотрансфузии на результаты лечения РТК в отечественной клинической практике и с учетом современных алгоритмов комбинированной терапии.

1.6 Коррекция железодефицитной анемии в клинической практике

Европейское общество клинической онкологии рекомендует при наличии подтвержденной ЖДА назначение экзогенных препаратов железа [59]. Европейское агентство лекарственных средств пришло к выводу, что польза от внутривенного введения препаратов железа при использовании в правильной дозировке и по обоснованным показаниям превышает риски без каких-либо различий по профилю безопасности среди лекарственных препаратов [60].

В частности, систематический обзор и мета-анализ Auerbach M. и соавторов и Lim J. и соавторов с включением 103 исследований и более 19 тысяч пациентов показал, что терапия внутривенными препаратами железа не была ассоциирована с повышенным риском серьезных нежелательных лекарственных реакций [61; 62].

В рандомизированном клиническом исследовании Keeler V. и соавторов сообщается об отсутствии преимуществ инъекционных форм железа перед пероральными у пациентов с планируемым хирургическим лечением РТК, осложненным ЖДА. В то же время отмечается, что повышение уровня Hb крови было значительно выше при внутривенном введении препаратов железа (медиана 1,55, интерквартильный размах (ИКР) 0,93 – 2,58) против медианы 0,50 (ИКР от - 0,13 до 1,33) г/дл; $p < 0,001$) при применении препаратов железа внутрь. Уровень Hb крови также был выше на момент осуществления хирургического вмешательства после парентерального применения препаратов железа, чем у пациентов с пероральным применением препаратов железа (среднее значение 11,9 (95% ДИ 11,5 – 12,3) против среднего значения 11,0 (95% ДИ 10,6 – 11,4) г/дл соответственно; $p = 0,002$), как и уровни СФ крови ($p < 0,001$) и насыщения трансферрина железом ($p < 0,001$) крови [63]. Кроме того, малая мощность

исследования (116 пациентов) не позволяет уверенно судить о значимости его результатов.

В Кокрейновском мета-анализе, проведенном Oliver N. и соавторами с включением всех рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых проводимая предоперационная терапия препаратами железа (от 48 часов до 3 недель до хирургического этапа лечения) сравнивалась с плацебо у взрослых пациентов с анемией, перенесших оперативное вмешательство, сообщается, что между группами не было отмечено разницы в доле участников, получивших переливание компонентов крови (коэффициент риска 1,21, 95% ДИ 0,87 – 1,70; 4 исследования, 200 пациентов; доказательства умеренного качества). Однако внутривенная терапия препаратами железа приводила к повышению уровня Hb крови после хирургического вмешательства по сравнению с пероральным путем применения препаратов железа (средняя разница 1,23 г/дл, 95% ДИ 0,80 – 1,65; 2 исследования, 172 пациента; доказательства низкого качества). Следует отметить, что не все исследования оценивали качество жизни, показатели ПОО и/или смертности, при этом отмечена недостаточная мощность большинства работ [64]. В связи с этим необходимо проведение хорошо спланированных исследований достаточной мощности для определения истинной эффективности терапии препаратами железа при наличии предоперационной ЖДА.

Предпочтение внутривенному пути введения препаратов железа обосновано в значительной мере недостаточной эффективностью пероральных препаратов и большим числом нежелательных явлений при их приеме. Так, при оценке 156 пациентов ортопедического профиля Суенса J. и соавторы установили, что у пациентов, которые получали перорально сульфат железа (256 мг/сутки; 80 мг железа (Fe) 2⁺), витамин С (1000 мг/день) и фолиевую кислоту (5 мг/день) в течение 30 – 45 дней перед операцией, частота гемотрансфузий существенно снизилась (5,8% против 32%; $p < 0,01$; $1,78 \pm 0,44$ против $2,22 \pm 0,65$ единиц донорских эритроцитов на одного пациента, соответственно; $p < 0,05$). В то же время,

приверженность лечению составила лишь 67%, а нежелательные лекарственные реакции на препарат наблюдались у 52% пациентов [65].

В одном из первых рандомизированных контролируемых исследований эффективности коррекции ЖДА препаратами железа в онкологии Lidder P. и соавторы разделили 45 оперированных по поводу РТК пациентов на группы из 22 пациентов, получавших перорально сульфат железа 200 мг в течение 2 недель до операции, и 23 пациентов, которые коррекцию анемии не получили. На момент госпитализации группа, получившая терапию препаратами железа, имела более высокий уровень Hb крови (средняя концентрация Hb крови 131 г/л, диапазон 9,6 – 17 г/л) чем группа контроля (средняя концентрация Hb крови 118 г/л, диапазон 78 – 147 г/л, 95% ДИ 0,26 – 0,97, $p = 0,040$). Также в группе исследования с меньшей частотой осуществлялись гемотрансфузии (среднее количество гемотрансфузий 0,5 против 2, 95% ДИ 0,13 – 2,59, $p = 0,031$). Предоперационная пероральная терапия препаратами железа в течение 14 дней значительно сократила количество пациентов, нуждающихся в переливании компонентов крови (эритроцитарной взвеси/массы): с 59 до 26%, $p = 0,031$. В данной работе также был впервые проведен анализ финансово-экономических затрат на лечение в обеих группах, было отмечена экономия средств в группе исследования на 66% [66].

Так, попытка замены предоперационной гемотрансфузии на введение препарата железа (ЖК (III), 1000 мг) до оперативного вмешательства на органах брюшной полости в многоцентровом, параллельном, рандомизированном, двойном слепом, контролируемом клиническом исследовании III фазы PREVENTT с включением 487 пациентов с анемией в 46 медицинских центрах Великобритании не показало преимущества в снижении риска ПОО. Стоит отметить, что ЖДА была скорректирована у 42 (21%) из 244 пациентов в группе внутривенного введения препарата ЖК (III) в сравнении с 21 (10%) из 243 пациентов в группе плацебо (ОР 2,06, 95% ДИ 1,27 – 3,35). В группе пациентов с парентеральной коррекцией препаратом ЖК (III) также были отмечены более высокие концентрации Hb крови через 8 недель (среднее различие 10,7 г/л, 95% ДИ 7,8 – 13,7) и через 6 месяцев после осуществленного оперативного вмешательства (среднее различие 7,3 г/л,

95% ДИ 3,6 – 11,1). Частота повторных госпитализаций после выполненного хирургического вмешательства в первые 8 недель была значимо ниже в группе внутривенного введения препарата ЖК (III) 84 против 130, $p < 0,05$. В группе плацебо отмечена в общей сложности 71 повторная госпитализация по сравнению с 38 в группе парентерального применения препарата ЖК (III) (коэффициент риска 0,54, 95% ДИ 0,34 – 0,85). Отсутствие клинических значимых преимуществ применения препарата ЖК (III) по сравнению с гемотрансфузией, продемонстрированное в данном исследовании, с нашей точки зрения, объясняется малым количеством пациентов с абсолютным ДЖ (28,5% пациентов) и преимущественным включением пациентов с анемией легкой степени тяжести (70%) или вообще без анемии (24,2%) [52]. В связи с этим мы считаем актуальным дальнейшее изучение эффективности внутривенного введения препарата ЖК (III) в группе пациентов с ЖДА.

Высокая эффективность и безопасность внутривенной терапии препаратами железа в онкологической практике также подтверждается результатами ряда исследований. Так, например, Calleja J. и соавторы изучили результаты хирургического лечения РТК, осложненного ЖДА, у 266 пациентов: 111 пациентов (группа А, проспективная) амбулаторно получили внутривенно препараты железа карбоксимальтозата (III) (ЖК (III)) (средняя доза 1000 мг), в то время как 155 (группа Б, ретроспективная) пациентов получали пероральные препараты железа. В группе пациентов, получавших ЖК (III), отмечена значительно более низкая потребность в переливании эритроцитов (взвеси/массы) периоперационно (9,9 против 38,7%; ОШ: 5,9; $p < 0,001$). Также в группе А были отмечены более короткие сроки пребывания в стационаре ($8,4 \pm 6,8$ против $10,9 \pm 12,4$ суток; $p < 0,001$). Увеличение уровня Hb крови было более значимым при парентеральном введении препаратов ЖК (III) (средний уровень 1,55 (ИКР 0,93 – 2,58) по сравнению с 0,50 (ИКР 0,13 – 1,33) г/дл; $p < 0,001$), что привело к снижению числа пациентов с сохраняющейся анемией перед операцией (75 против 90%; $p = 0,048$). Было установлено, что уровень Hb крови перед операцией был выше после лечения внутривенными препаратами ЖК (III) (в среднем 11,9 г/дл, 95% ДИ 11,5 – 12,3, по

сравнению с 11,0 г/дл, 95% ДИ 10,6 – 11,4, соответственно; $p = 0,002$), как и уровни ферритина сыворотки крови ($p < 0,001$) и НТЖ ($p < 0,001$) [67].

Так, в многоцентровое ретроспективное исследование Okuyama M. и соавторов были включены 569 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу РТК. Среди пациентов с исходным наличием анемии были выделены группа А (32 пациента, получавших препараты железа внутривенно в течение не менее 2 недель до операции) и группа Б (84 пациента, которые не получали препараты железа). Исходные значения уровня Нб крови и гематокрита не имели различий ($p < 0,001$), но значительно отличались непосредственно перед операцией ($p < 0,001$). В предоперационном переливании компонентов крови в группе А нуждались 9,4% пациентов против 27,4% в группе Б ($p < 0,05$). В группе А периоперационная трансфузия компонентов крови выполнена 22,8% пациентов, в контрольной группе – у 31,9% (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,38 – 1,04; $p = 0,07$). В группе А отмечено меньшее количество ПОО (33,9% против 44,9%, $p = 0,045$), а также отмечена меньшая распространенность анемии через 1 месяц после операции (38,7 против 65,3%, $p < 0,01$). Различий по показателям ИОК, продолжительности пребывания в стационаре и госпитальной летальности выявлено не было [68].

В ретроспективном когортном исследовании Wilson M. и соавторов при медиане наблюдения 3,9 лет после резекции толстой кишки по поводу рака подтверждено, что ОВ и БРВ в группе, получавшей внутривенно препарат ЖК (III) в диапазоне доз 1000 – 2000 мг, существенно не различались с таковыми в сопоставимой группе, не получавшей парентерально препараты железа. Таким образом, наряду с высокой антианемической активностью было показано отсутствие отрицательного влияния на отдаленные результаты лечения. Анализ корреляции между уровнями Нб крови и качеством жизни у онкологических пациентов показал, что наибольшее улучшение качества жизни происходило при увеличении уровня Нб крови с 110 до 120 г/л [38].

Таким образом, коррекция ЖДА на предоперационном этапе внутривенными препаратами железа обоснована, поскольку является достаточно безопасной,

снижает потребность, объем и частоту проводимых гемотрансфузий, сокращает продолжительность сроков госпитализации пациентов в стационаре. В то же время имеется дефицит исследований, позволяющих оценить эффективность данного подхода при лапароскопических резекциях толстой кишки при раке, недостаточно изучена эффективность данного подхода в комплексе менеджмента крови.

1.7 Экономическая составляющая терапии железодефицитной анемии

Показательны результаты отечественного исследования Веселова А.В. и соавторов [69], которые установили, что ущерб в связи с периоперационным ДЖ/ЖДА, рассчитанный для годового объема выполняемых в РФ плановых и экстренных операций по поводу злокачественных новообразований толстой кишки, составляет 6,2 тысяч лет жизни и/или 3,1 млрд рублей (₽) в их монетизированном выражении. Было установлено, что пациенты, страдающие РТК и ЖДА, дольше находятся в стационаре, чем пациенты без анемии (ОШ 1,51, 95% ДИ 0,91 – 2,49), с разницей тем большей, чем более выражена анемия (от 1,2 до 5,1 дней, $p < 0,005$). С помощью математического моделирования было установлено, что внедрение МКП в хирургическую колопроктологию могло бы потенциально обеспечивать фонду Обязательного медицинского страхования экономию 46,5 млн ₽ в год лишь за счет сокращения продолжительности пребывания пациентов в стационаре, а также обеспечить экономию более 782 л крови общей стоимостью 22,4 млн ₽.

Bhandari S. и соавторы провели сравнительный анализ затрат на лечение внутривенными препаратами железа по сравнению с трансфузией эритроцитарной массы. Согласно реестру лекарственных средств Англии, стоимость 1 дозы железа (III) сахарозного комплекса оценивалась в 18,70 фунтов стерлингов (£), 1 дозы железа (III) гидроксида декстрана в 15,94 £, 1 дозы ЖК (III) в 38,20 £, 1 дозы железа (III) гидроксида олигоизомальтозата в 33,90 £, тогда как стоимость переливаемой крови составляла 125,00 £ за единицу эритроцитарной массы. Данные показали значимую экономию денежных средств системы здравоохранения от

парентерального введения 1 дозы препаратов железа по сравнению с переливанием 1 единицы эритроцитарной массы на 69,5 – 87,3% ($p < 0,05$) [70].

В многоцентровом наблюдательном исследовании Munoz M. и соавторов было проведено сравнение экономической составляющей парентерального применения препаратов железа и гемотрансфузии эритроцитарной взвеси среди пациентов ортопедического профиля. Пациенты в группе исследования получали 600 мг препарата железа внутривенно. У них не было отмечено клинически значимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), частота аллогенного переливания компонентов крови в сравнении с контрольной группой снизилась (11,5% против 26,4%, $p = 0,001$). Пациенты, получавшие переливания аллогенных компонентов крови, дольше находились в стационаре (+ 1,9 дня, 95% ДИ 1,2 – 2,6). Стоимость внутривенного введения препаратов железа варьировала от 25,5 до 64,4 евро (€) в зависимости от вида препарата железа, в то время как стоимость единицы эритроцитарных компонентов крови оценивалась в 150 € и 350 € за весь процесс осуществленной гемотрансфузии, таким образом, применение препаратов железа оказалось на 57,1 – 83% выгоднее ($p < 0,05$). В последующем авторами был проведен анализ двух последовательных когорт пациентов, страдающих РТК и ЖДА на дооперационном этапе ($n = 266$; в группе А применялись парентеральные препараты ЖК (III) $n = 111$; в группе Б – пероральные препараты железа $n = 155$, в группе Б чаще применялись гемотрансфузии ($p < 0,05$)). Учитывались стоимость препаратов железа, затраты на госпитализацию и инфузионное введение препаратов железа и гемотрансфузии. Стоимость 1 внутривенного введения препарата ЖК (III) составила 95,38 € за дозировку 500 мг + 12,14 € расходы на внутривенное введение препарата. Стоимость 1 дозы компонентов эритроцитов составила 164 € + 20,9 € расходы на процесс переливания крови. Экономическая выгода парентерального введения препаратов железа составила 21% (разница 485 € на каждого пациента) [71; 72].

Коллективом авторов под руководством Саевец В.В. проведено наблюдательное когортное исследование, в котором выполнен сравнительный фармако-экономический анализ двух наиболее распространенных методов

коррекции ЖДА у онкологических пациентов: трансфузии эритроцитарной взвеси и внутривенных препаратов железа на примере ЖК (III), включившее 120 онкологических пациентов с различной первичной локализацией опухоли. Средний подъем уровня Hb крови в группе исследования сразу после трансфузии (ЖК (III)) составил 16%, через 3 – 4 недели после лечения – 37%, в группе контроля (трансфузия эритроцитарной взвеси) средний подъем показателя уровня Hb крови сразу после лечения составил 27%, через 3 – 4 недели после лечения – 21%. Средняя стоимость применения ЖК (III) для одного пациента (средняя доза 500 мг) составила 3 930,96 Р. Средняя стоимость трансфузии эритроцитарной взвеси для одного пациента (средняя доза 600 мл) составила 10 193,40 Р. С учетом затрат во время госпитализации стоимость лечения анемии у одного пациента при использовании препарата ЖК (III) составила 7 943,96 Р, при трансфузии эритроцитарной взвеси – 16 856,40 Р. Разница в стоимости лечения – 8 912,44 Р на одного пациента [73; 74].

Таким образом, внедрение в клиническую практику применения современных способов коррекции ЖДА путем применения внутривенных препаратов железа представляется экономически целесообразным методом, позволяющим значительно повысить эффективность расходования средств системой здравоохранения в целом. В то же время, в доступной нам литературе не удалось обнаружить отечественных исследований, оценивающих в реальной клинической практике фармако-экономическую эффективность данной технологии при лечении РТК. Поэтому решение данного вопроса в настоящее время остается актуальным и требует проведения дополнительных клинических исследований в соответствии с современными требованиями.

1.8 Менеджмент крови пациента – новая парадигма кровосбережения

МКП – это междисциплинарная, мультимодальная, основанная на результатах исследований с высокой степенью доказательности концепция или комплекс мероприятий, ориентированных индивидуально на конкретного

пациента и позволяющих надлежащим образом сохранять собственную кровь пациента и грамотно управлять этим жизненно важным ресурсом [75; 76].

Разработка концепции МКП была обозначена ВОЗ как одно из 10 ключевых достижений в области гемотрансфузионной терапии за последние 50 лет [77]. Создание данного подхода было обусловлено известными и/или потенциальными гемотрансфузионными рискам, дефицитом препаратов крови, ростом соответствующих финансово-экономических затрат системы здравоохранения и попыткой их оптимизации. Известные риски, связанные с переливанием компонентов крови, включают в себя передаваемые инфекционные заболевания, нежелательные реакции при переливании компонентов крови и потенциальные эффекты иммуномодуляции (например, послеоперационные инфекционные осложнения или прогрессирование опухолевого процесса при онкологическом заболевании). Неизвестные или потенциальные риски включают появление новых патогенов, передающихся через кровь (например, варианты болезни Крейтцфельда-Якоба и вируса Западного Нила) [78; 79].

Программа МКП основана на трех основных принципах: первый – оптимизация состояния пациента за счет целенаправленной стимуляции эритропоэза и/или лечения основных состояний, приводящих к различным вариантам анемии; второй – минимизация кровотечений и кровопотери за счет диагностических и хирургических манипуляций для сохранения собственных эритроцитов пациента; третий – оптимизация индивидуальной физиологической переносимости анемии у пациентов, включая определение строгих пороговых значений для переливания компонентов крови [80].

Менеджмент крови в первую очередь необходим пациентам с высоким риском гемотрансфузии. Применение МКП позволяет разработать рекомендации, направленные на уменьшение или отказ от необходимости в переливании аллогенных компонентов крови, что позволяет снизить риски от проводимых гемотрансфузий, нагрузку на центры заготовки компонентов крови и систему здравоохранения в целом. Это междисциплинарный профилактический и лечебный подход, ориентированный индивидуально на потребности каждого пациента [81].

Наиболее ярким и успешным примером системной трансформации клинической практики при внедрении МКП на сегодняшний день необходимо признать инициированную в 2010 году национальную программу Австралии [82]. Согласно представленным результатам, за период 2010 – 2022 годов внедрение МКП позволило сократить частоту аллогенных трансфузий среди госпитализированных пациентов с 11,3% (95% ДИ 10,8 – 11,8) до 6,8% (95% ДИ 6,4 – 7,2), уменьшить средний объем трансфузии на одного пациента с $2,4 \pm 0,8$ до $1,6 \pm 0,5$ доз, снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений с 8,2% до 5,1% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,58 – 0,66; $p < 0,01$), тромбоэмболических осложнений с 3,4% до 2,1% ($p = 0,003$), 30-дневной летальности с 1,8% до 1,2% ($p = 0,02$). Региональные исследования подтверждают эффективность данного подхода. Так, в 37 клиниках Западной Австралии внедрение протоколов МКП привело к снижению числа гемотрансфузий в кардиохирургии с 1,8 до 1,2 доз за 1 операцию, уменьшению средней продолжительности госпитализации с $7,2 \pm 2,1$ до $5,8 \pm 1,7$ койко-дней, экономии в среднем 2,8 млн австралийских долларов (AU\$) ежегодно на 1 000 оперативных вмешательств (95% ДИ 2,5 – 3,1) [83]. Особого внимания заслуживают данные когортных исследований авторов из Квинсленда, в которых внедрение МКП ассоциировалось со статистически значимым снижением риска ПОО на 25% ($p < 0,01$), что особенно ярко проявилось в таких областях, как кардиохирургия, ортопедия и абдоминальная хирургия. Так, например, частота трансфузий при абдоминальных операциях снизилась с 51% до 19% ($p = 0,002$), частота тяжелой послеоперационной анемии уменьшилась с 28,5% до 14,3% ($p < 0,001$), частота повторных госпитализаций сократилась с 6,5% до 3,8%, продолжительность госпитализации снизилась с 6,8 до 5,1 койко-дней ($\Delta 1,7$), экономия денежных средств составила от 1,620 до 2,450 AU\$ на 1 пациента [84]. Данный мета-анализ признает австралийскую модель МКП эталонной, отмечая повышение индекса удовлетворенности лечением с 4,2 до 4,7 по 5-балльной шкале и качества жизни пациентов (шкала SF – 36) на 12,5 пунктов, а также сокращение времени возврата к труду на 4,3 дня ($p = 0,01$) [85]. Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что системное внедрение МКП обеспечивает не

только улучшение клинических исходов, но и существенную оптимизацию ресурсов системы здравоохранения в целом.

Резолюция онкологической рабочей группы по внедрению МКП в Российской Федерации, направленная на улучшение медицинской помощи у онкологических пациентов, подтверждает, что при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств ИОК ассоциируется с развитием большого числа ПОО. Гемотрансфузии также могут иметь нежелательные последствия, сказывающиеся на показателях выживаемости пациентов, в том числе при хирургическом лечении РТК. В связи с этим рекомендуется широкое внедрение в клиническую практику специализированных отделений компонентов МКП, а также активное внедрение представлений о данной концепции в педагогический процесс [75].

Таким образом, в настоящее время созданы условия для изучения эффективности МКП как новой парадигмы кровосбережения у пациентов онкологического профиля. В то же время отмечается острый дефицит соответствующих исследований в отечественной клинической практике. РТК представляется оптимальной моделью для оценки эффективности МКП в связи с высокой распространенностью ЖДА у пациентов с местнораспространенными и метастатическими стадиями, а также высокой частотой развития ПОО, что требует активного поиска модифицируемых факторов неблагоприятного прогноза [115]. Учитывая, что основой лечения РТК IV стадии является специальная противоопухолевая лекарственная терапия, которая может привести к развитию у пациента анемии хронических заболеваний, а у пациентов I стадии гораздо реже развивается ЖДА, нами было принято решение изучить клиническую и фармако-экономическую эффективность МКП на этапе хирургического лечения пациентов с РТК II – III стадий, как наиболее уязвимой в отношении развития ЖДА группы пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была выполнена на кафедре онкологии НГИУВ – филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на клинической базе в онкологическом отделении №4 ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» (ранее ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»). Исследование было одобрено на заседании ЛЭК (выписка из протокола № 5 заседания ЛЭК от «29» ноября 2022 года НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

2.1 Дизайн, схема, протокол и объем выборки исследования

По дизайну данная работа является проспективным наблюдательным, открытым, контролируемым, нерандомизированным, одноцентровым, сравнительным клиническим исследованием с группой исторического контроля. Схема исследования представлена ниже (Рисунок 1).

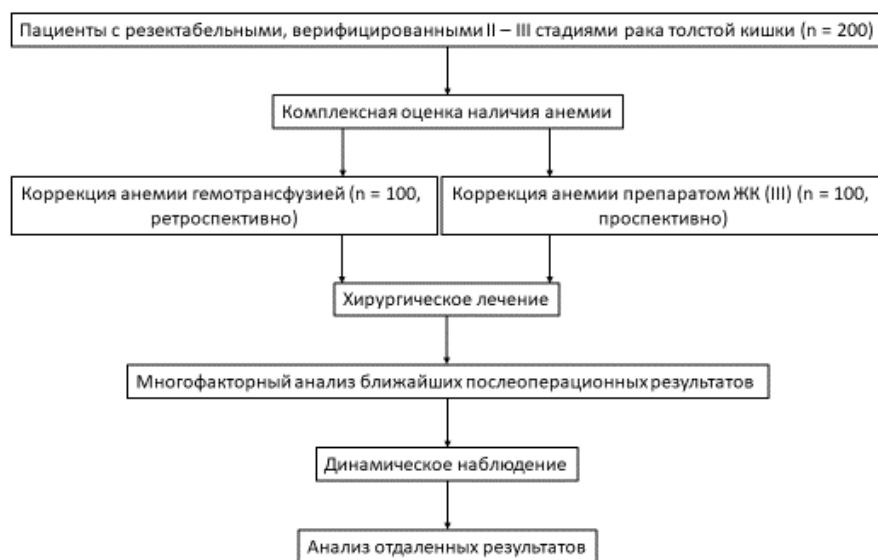


Рисунок 1 – Схема исследования

Протокол исследования

Метод формирования исследуемых групп – случай-контроль. В исследование были последовательно включены все пациенты, которым была необходима коррекция ЖДА в соответствии критериями включения, указанными далее в разделе 2.3. Все пациенты, вошедшие в данное исследование, были предварительно обсуждены на междисциплинарном онкологическом консилиуме Онкологического центра № 1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (ранее ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ») с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта.

В исследование было включено 200 пациентов с клинически подтвержденным и морфологически верифицированным диагнозом «Рак ободочной и/или прямой кишок II – III стадий» согласно международной классификации TNM 8-й редакции [16], при наличии у них подтвержденной лабораторно на дооперационном этапе анемии легкой, средней или тяжелой степени согласно установленным критериям ВОЗ [27], проходивших хирургическое лечение в онкологическом (абдоминальном) отделении №4 Онкологического центра №1 «ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (ранее ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ») с сентября 2019 года по декабрь 2023 года.

От всех пациентов проспективной группы исследования было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Группу исследования А составили пациенты, проходившие специальное противоопухолевое лечение в соответствии с положениями концепции МКП (Приложение А). Группа контроля Б включала пациентов, которым коррекция анемии проводилась путем осуществления гемотрансфузий эритроцитарной взвеси, а профилактику интраоперационной кровопотери обеспечивали использованием лапароскопического доступа и прецизионной хирургической техники.

Определение объема выборки

Научная гипотеза, на основании которой основывался статистический расчет, состояла в следующем: применение концепции МКП приведет к снижению частоты периоперационной гемотрансфузии с 25 до 10%. Данное предположение было основано на результатах, ранее проведенных в России и за рубежом научных исследований. В частности, предоперационная коррекция анемии с помощью ЖК (III) позволила Calleja J. и соавторам добиться снижения числа периоперационных гемотрансфузий до 9,9% [67]. В то же время специалисты НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих установили, что при анемии средней степени в предоперационном периоде гемотрансфузии выполняются 47% пациентов, а при тяжелой анемии – всем пациентам [69]. Это позволило нам предположить, что число периоперационных гемотрансфузий в группе контроля составит не менее 25%.

Таким образом, для доказательства гипотезы об эффективности МКП при статистической мощности 80% с применением двустороннего уровня значимости в 5% в исследуемую группу необходимо было включить не менее 194 пациентов (97 пациентов в каждую группу). Для удобства подсчета в исследование было включено 200 пациентов суммарно (по 100 пациентов в группах контроля и исследования).

Выбор частоты периоперационной гемотрансфузии в качестве основной конечной точки обусловлен тем, что именно этот показатель является ключевым параметром эффективности концепции МКП, в значительной мере определяющим непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Расчет необходимого размера выборки осуществлялся на официальном сайте <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority> и представлен ниже (Рисунок 2) [86].

Significance level (alpha)	5%
Power (1-beta)	80%
Percentage 'success' in control group	25%
Percentage 'success' in experimental group	10%
Calculate sample size	
Sample size required per group	97
Total sample size required	194
Adjustment for non-compliance/cross-over	
Percentage cross-over expected in control group	
Percentage cross-over expected in experimental group	

You could say:

194 patients are required to have a 80% chance of detecting, as significant at the 5% level, a decrease in the primary outcome measure from 25% in the control group to 10% in the experimental group.

Рисунок 2 – Характеристика отобранных в исследование пациентов

2.2 Компоненты концепции менеджмента крови пациентов

Группу исследования (даты включения январь 2022 года – декабрь 2023 года) составили пациенты, которые проходили лечение в рамках концепции МКП. Мы использовали ряд ее компонентов в соответствии с кратким руководством для врачей Федоровой О.А. и соавторов по внедрению МКП в практику [73]. Подробный перечень мероприятий, рекомендованных для внедрения в практику в зависимости от области применения МКП, приводится в Приложении А. Нами использованы следующие компоненты:

1) Коррекция ЖДА при отсутствии клинических проявлений анемического синдрома и продолжающегося кровотечения путем парентерального применения препарата ЖК (III). Минимальное пороговое значение Hb крови до коррекции составляло 60 г/л, максимальное значение Hb крови – 119 г/л для женщин и 129 г/л для мужчин. Введение препарата осуществлялось до госпитализации для хирургического лечения в отделениях дневного стационара лекарственной терапии Центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) Онкологического центра

№1 «ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Дозировка и способ применения вводимого внутривенно препарата ЖК (III) рассчитывались в соответствии с официальной инструкцией к применению лекарственного средства: препарат ЖК (III) вводился внутривенно капельно (инфузионно) в разведении на 200 мл стерильного физиологического раствора (Натрия хлорида 0,9%) в максимальной однократной дозе до 1000 мг Fe (кумулятивная доза препарата ЖК (III) рассчитывалась на основании массы тела пациента и уровня Hb: максимально 20 мг железа/кг массы тела, не более 1 раза в неделю). Каждого пациента наблюдали на предмет развития признаков или симптомов реакций гиперчувствительности в течение 30 минут после каждого введения раствора ЖК (III). Оценка эффекта осуществлялась в среднем через $14,3 \pm 4$ дня (от 5 до 29 дней) после введения первой дозы препарата ЖК (III), далее пациент направлялся на плановое оперативное вмешательство. В случае недостаточно выраженного эффекта по результатам клиничко-лабораторного контроля (отсутствие значимого прироста Hb, Fe и СФ крови) выполнялось повторное введение препарата ЖК (III). При неэффективности коррекции ЖДА после двукратного введения ЖК (III) либо исходном уровне Hb крови менее 60 г/л пациенту осуществлялась коррекция анемии эритроцитарной взвесью в условиях стационара. Применение гемотрансфузии для коррекции ЖДА служило критерием невключения в группу исследования.

2) Минимизация интраоперационной кровопотери путем применения техники бескровной хирургии (детальное изучение сосудистой анатомии и планирование хода операции на дооперационном этапе, расширение показаний к лапароскопическим вмешательствам, использование современного электрохирургического инструментария и увеличительной оптики, применение бескровных методик диссекции ткани в эмбриональных слоях, профилактика интраоперационной гипотермии).

3) Минимизация ятрогенной кровопотери путем снижения частоты и объема забора крови для лабораторного контроля (до 2,6 мл крови в 1 пробирку (до

внедрения данного пункта концепции МКП объем каждой пробирки для забора крови с целью лабораторного анализа составлял 4,9 мл)).

4) Строгое определение показаний к переливанию каждого компонента крови с целью минимизации общего числа гемотрансфузий.

В группу контроля (даты включения сентябрь 2019 года – декабрь 2021 года) были включены пациенты, к которым не применялись вышеупомянутые постулаты за исключением прецизионной хирургической техники.

Необходимо отметить, что как в проспективную часть исследования, так и в ретроспективную последовательно включались все пациенты, прошедшие лечение в отделении за данный временной период времени и соответствующие критериям включения.

2.3 Критерии включения, невключения и исключения

Критерии включения

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Морфологически подтвержденный, резектабельный РТК.
3. Клинически установленные II – III стадии опухолевого процесса по 8-й редакции международной классификации TNM.
4. Наличие подтвержденной лабораторно ЖДА от легкой (Hb крови < 119 г/л у женщин, < 129 г/л у мужчин) до тяжелой (< 70 г/л) степеней.
5. Соматический статус ECOG 0 – 2.
6. Степень операционно-анестезиологического риска по классификации Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) не > 4.
7. Наличие информированного согласия на проведение радикального хирургического вмешательства и гемотрансфузии.

Критерии невключения

1. Возраст пациентов моложе 18 лет.
2. Наличие доброкачественных новообразований или воспалительных заболеваний толстой кишки.
3. Наличие клинически подтвержденной I или IV стадии опухолевого процесса по 8-й редакции классификации TNM.
4. Отсутствие анемии.
5. Соматический статус пациентов ECOG 3 – 4.
6. Степень операционно-анестезиологического риска МНОАР 5.
7. Отказ от участия в исследовании.
8. Пациенты, перенесшие гемотрансфузии в анамнезе.
9. Отсутствие значимого эффекта от проводимой коррекции ЖДА путем парентерального применения препарата ЖК (III).
10. Беременность, кормление грудью.

Критерии исключения

1. Желание пациента выйти из исследования.
2. Нарушения протокола исследования.

2.4 Первичная и вторичные конечные точки исследования

Первичная конечная точка

Частота периоперационных гемотрансфузий.

Вторичные конечные точки

1. Объем интраоперационной кровопотери, мл.

2. Лабораторные показатели: уровень Hb крови (г/л), Fe (мкмоль/л) и ферритина сыворотки крови (мкг/л), частота встречаемости и степени тяжести ЖДА в периоперационном периоде.

3. Частота развития ПОО.

4. Показатели ОВ, ОВк и БРВ.

5. Длительность пребывания пациента в стационаре, в койко-днях.

6. Стоимость лечения пациента в стационаре, в рублях.

2.5 Предоперационное обследование

Перед операцией пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [87; 89], которое включало в себя:

1. Предоперационный осмотр врачом-онкологом, анестезиологом со сбором жалоб и анамнеза заболевания, тщательным физикальным обследованием и осмотром пациента, определением общего состояния по шкале ECOG, операционно-анестезиологического риска по шкале МНОАР. При необходимости проводился осмотр специалистами узкого профиля (невролог, кардиолог, эндокринолог и др.). Для оценки значимости сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсон [91], который рассчитывался как сумма баллов, соответствующих тем или иным сопутствующим заболеваниям. Наличие анемии (ЖДА) оценивали по критериям ВОЗ [27].

2. Стандартные лабораторные исследования включали общий (клинический) анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, С-реактивный белок, электролиты крови, креатинин, мочевины), исследование свертывающей системы крови (коагулограмма), анализы крови на серологию (инфекции ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), определение группы крови по системе АВ0, резус-фактора, фенотипирование по антигенам резус-фактора и системы Kell, общий (клинический) анализ мочи. В качестве показателя системного воспаления

использовались значения уровня С-реактивного белка, а также нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, которое рассчитывалось как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов. За пороговое значение принималось отношение нейтрофилов к лимфоцитам, равное 3 [90].

3. Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, эхокардиография, электрокардиография, фиброгастродуоденоскопия. Также всем пациентам с новообразованиями толстого кишечника выполнялась фиброколоноскопия (ФКС) с мультифокальной биопсией новообразований толстого кишечника с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. Компьютерная томография (КТ) органов грудной, брюшной полости и малого таза и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза с внутривенным контрастированием проводилась с целью определения распространенности опухолевого процесса. При проведении неoadьювантного химиолучевого лечения повторные ФКС и КТ 3-х зон и/или МРТ малого таза с внутривенным контрастированием назначались пациентам по окончании этапа химиолучевого лечения с целью определения окончательного объема хирургического вмешательства. До операции по данным КТ с внутривенным контрастированием с целью планирования хирургического вмешательства дополнительно проводилась оценка сосудистой анатомии толстой кишки.

4. Степень операционно-анестезиологического риска определялась в соответствии с критериями, установленными МНОАР, представлена ниже (Таблица 2).

Таблица 2 – Степень операционно-анестезиологического риска МНОАР

Оценка общего состояния		Оценка характера и объема хирургического вмешательства		Оценка характера анестезии	
Удовлетворительное	0,5 балла	Малые, неполостные	0,5 балла	Местная	0,5 балла

Продолжение Таблицы 2

Оценка общего состояния		Оценка характера и объема хирургического вмешательства		Оценка характера анестезии	
Средней тяжести	1 балл	Простые полостные или сложные неполостные	1 балл	Регионарная, эпидуральная, внутривенная или ингаляционная анестезия при спонтанном дыхании	1 балл
Тяжелое	2 балла	Обширные продолжительные операции	1,5 балла	Комбинированный интубационный наркоз	1,5 балла
Крайне тяжелое	4 балла	Сложные операции на сердце и крупных сосудах без искусственного кровообращения	2 балла	Комбинированный интубационный наркоз в сочетании с другими видами анестезии и специальными методиками	2 балла
Терминальное	6 баллов	Операции с искусственным кровообращением /трансплантации органов	2,5 балла	Комбинированный интубационный наркоз в сочетании с искусственным кровообращением, в комплексе с интенсивной терапией и реанимацией	2,5 балла

Степень анестезиологического риска определялась на основе сложения баллов:

I степень (незначительная) 1,5 балла.

II степень (умеренная) 2 – 3 балла.

III степень (значительная) 3,5 – 5 баллов.

IV степень (высокая) 5,5 – 8 баллов.

V степень (крайне высокая) 8,5 – 11 баллов.

2.6 Общая характеристика пациентов

Сравнительная характеристика пациентов представлена ниже (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика пациентов

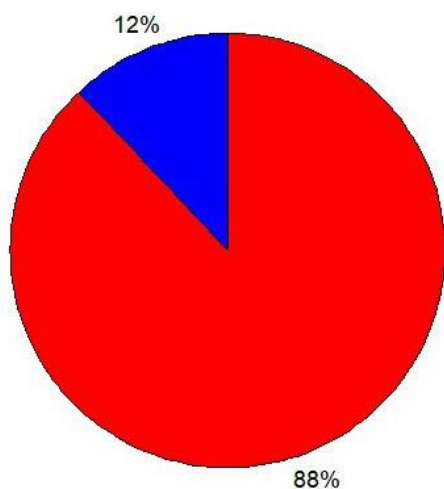
Показатель	Группа А	Группа Б	p
Пол, м/ж	40 / 60	44 / 56	0,667*
Возраст, лет, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	71,6 ± 10,2 (35 – 94)	66,7 ± 12,2 (36 – 89)	0,004**
ИМТ, кг/м ² , ср. ± ст. откл. (мин. – макс.),	27,1 ± 5,6 (16,3 – 46,3)	25,9 ± 4,7 (16,7 – 39,2)	0,124**
ЕСОГ, 0 / 1	45 / 55	74 / 26	0,00013*
Индекс коморбидности Чарлсон*, баллы, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	6 ± 1,7 (1 – 11)	4,5 ± 1,9 (1 – 8)	0,0002**
Стадия сTNM-8, II / III	47 / 53	41 / 59	0,112*
Локализация опухоли, правые отделы / левые отделы / прямая кишка	39 / 10 / 51	34 / 16 / 60	0,809*
Нео- / адьювантная терапия	26 / 50	31 / 52	0,236*
* Данные представлены как точный тест Фишера			
** Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни			

Увеличение в группе исследования числа пациентов более пожилого возраста, с более высоким индексом коморбидности Чарлсон [91] и худшим общесоматическим состоянием по шкале ECOG, по всей видимости, обусловлено развитием анестезиологической и реанимационной служб Онкологического центра №1 ГБУЗ ГKB им. С.С. Юдина ДЗМ, что позволило расширить показания к плановым резекциям толстой кишки у более отягощенных пациентов.

Данные о распределении по степени операционно-анестезиологического риска по шкале МНОАР представлены ниже и подтверждают отмеченную выше тенденцию (Рисунок 3).

Распределение пациентов по шкале МНОАР в группе лечения

■ МНОАР 3 ■ МНОАР 4



Распределение пациентов по шкале МНОАР в группе контроля

■ МНОАР 3 ■ МНОАР 4

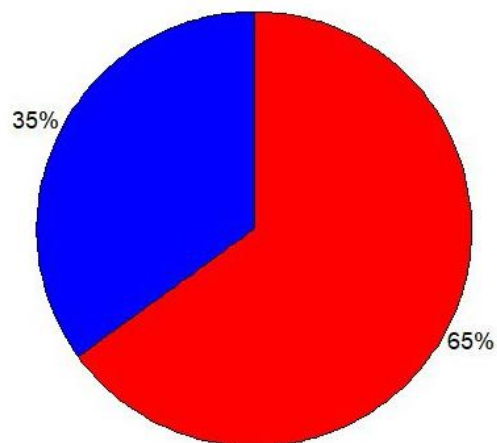


Рисунок 3 – Распределение пациентов по анестезиологическому риску

Детальное распределение пациентов по клинической стадии опухолевого процесса (сTNM-8) представлено ниже (Рисунок 4). Статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,717$).

Распределение пациентов по клинической стадии опухоли в группах исследования и лечения

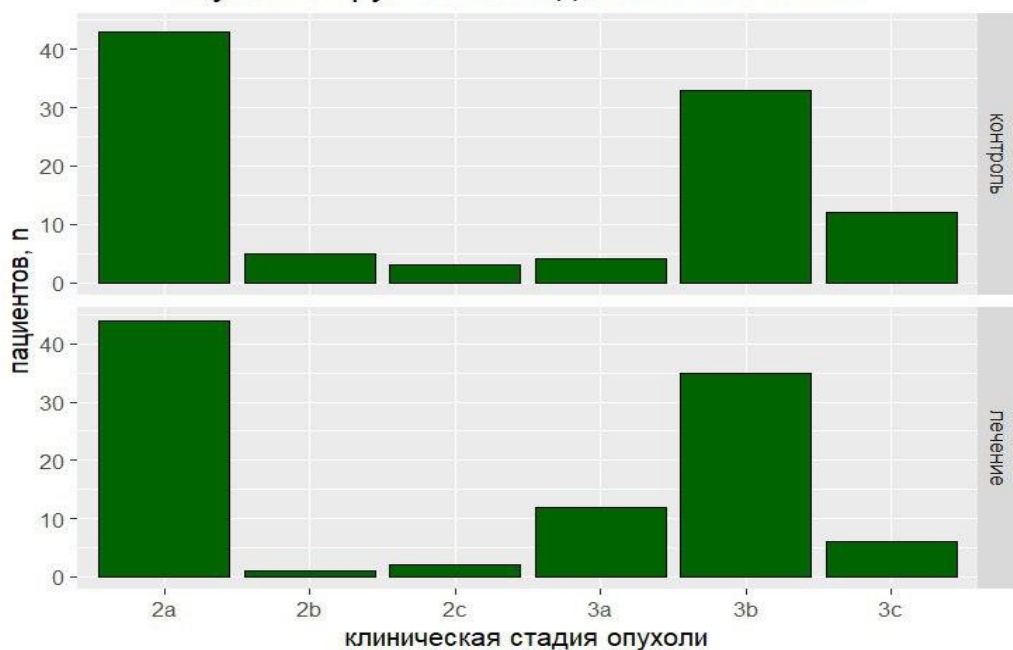


Рисунок 4 – Распределение пациентов по стадиям (сTNM-8)

2.7 Диагностика анемии

Диагноз ЖДА подтверждали лабораторно на основании общего анализа крови (ОАК) с определением уровня Hb, количества эритроцитов (RBC), гематокрита (HCT), степени варибельности эритроцитов по объему (RDW), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), а также уровня Fe и ферритина сыворотки крови. Всем 200 пациентам на дооперационном этапе выставлен диагноз микроцитарной, гипохромной анемии (ЖДА): для группы А – на этапе амбулаторной диагностики в ЦАОП (до коррекции ЖДА препаратом ЖК (III)), для группы Б – на этапе госпитализации в стационар. Сведения о вышеперечисленных показателях отображены ниже (Таблица 4).

Таблица 4 – Сведения о показателях крови на дооперационном этапе

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Уровень Hb крови до коррекции, г/л, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	91,2 ± 10,1 (64 – 110)	97,8 ± 13,4 (60 – 110)	0,0052*
Число эритроцитов крови до коррекции, $\times 10^{12}/л$, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	3,8 ± 0,5 (2,9 – 4,8)	3,9 ± 0,6 (2,3 – 5,6)	0,414*
Уровень гематокрита крови до коррекции, %, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	29,6 ± 3,2 (21,6 – 36,5)	32,1 ± 5,2 (20,1 – 48,2)	0,001*
Уровень RDW до коррекции, ср. ± ст. откл., % (мин. – макс.)	21,7 ± 2,4 (16,8 – 25,8)	20,4 ± 2 (17,1 – 24,3)	0,612*
Уровень MCV до коррекции, ср. ± ст. откл., фл (мин. – макс.)	74,6 ± 4,3 (61,8 – 81,2)	79,9 ± 9,8 (57,5 – 110,8)	0,0036*
Уровень MCH до коррекции, ср. ± ст. откл., пг (мин. – макс.)	23,7 ± 2,3 (18,2 – 31,4)	25,9 ± 3,8 (16,9 – 35,3)	0,0012*
Уровень MCHC до коррекции, ср. ± ст. откл., г/дл (мин. – макс.)	308,48 ± 8,7 (267 – 332)	317,98 ± 12,55 (287 – 344)	0,035*
Уровень Fe сыворотки крови до коррекции, мкмоль/мл, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	4,5 ± 1,7 (1,3 – 9,4)	–	–

Продолжение Таблицы 4

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Уровень ферритина сыворотки крови до коррекции, мкг/л, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	16,9 ± 8,2 (2,1 – 29,8)	–	–
*Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни			

Наличие статистически значимых различий между группами по большинству показателей, характеризующих состояние эритроцитов, подтверждает более глубокую выраженность анемии у пациентов в группе исследования. Учитывая неотобранный характер изучаемой когорты пациентов, мы также связываем данные различия с постепенным расширением показаний к хирургическому лечению у более отягощенных по различным факторам пациентов.

Графически более детальные данные об уровне Hb крови до коррекции анемии представлены ниже (Рисунок 5).

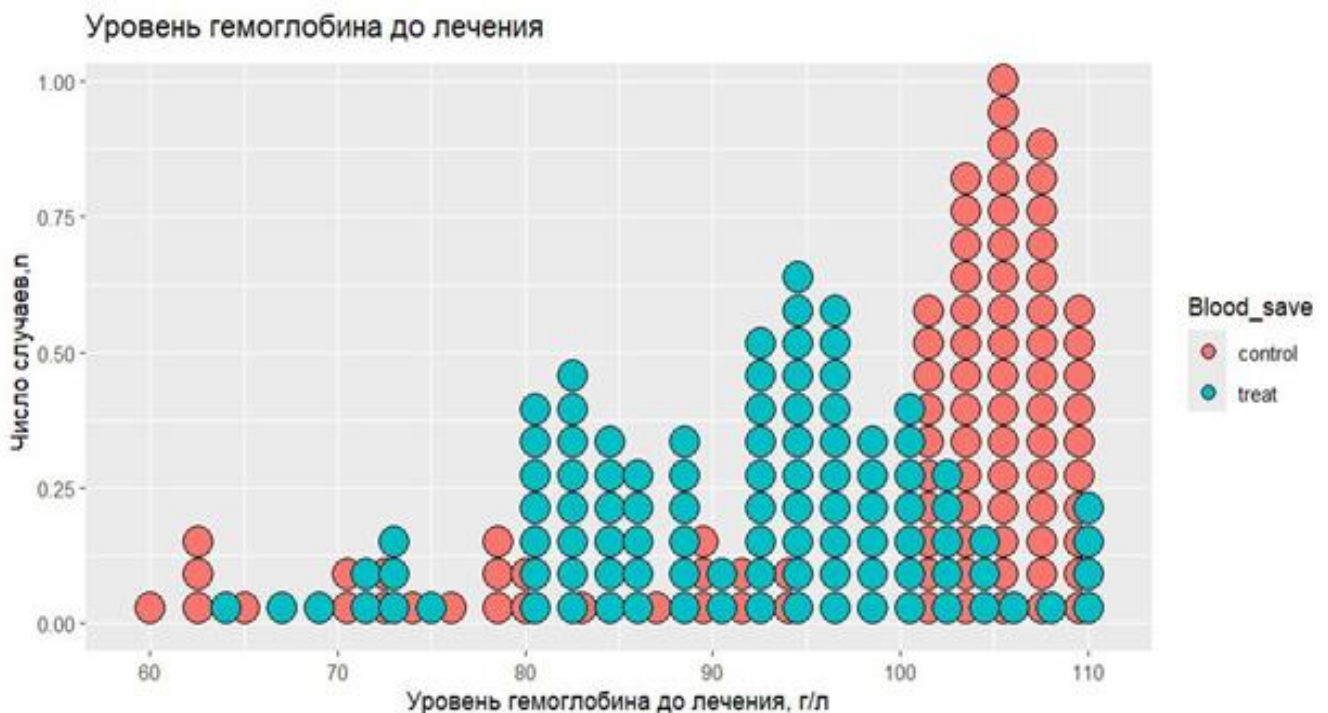


Рисунок 5 – Сведения об уровне Hb крови до коррекции анемии

Распределение по степеням тяжести до коррекции анемии (ЖДА) представлено ниже (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по степени тяжести ЖДА

Показатель	Группа А (на этапе ЦАОП)	Группа Б (в стационаре до гемотрансфузии)	p
Легкая / средняя / тяжелая степень анемии, %	59 / 38 / 3	73 / 20 / 7	0,068*
*Данные представлены как точный тест Фишера			

В рамках исследования забор крови для общего анализа крови и контроля уровня С-реактивного белка) в обеих группах проводился на 1-е, 2-е и 4-е сутки послеоперационного периода, далее по мере клинической необходимости.

2.8 Схема коррекции анемии

Всем пациентам в группе исследования проводилась амбулаторная коррекция ЖДА препаратом ЖК (III) внутривенно. Максимальные дозировки и кратность применения регламентировались официальной инструкцией по применению лекарственного препарата. Расчет общего ДЖ у пациентов с ЖДА осуществлялся с применением формулы Ганзони (Общий ДЖ мг = масса тела кг × (целевой уровень Hb (135 – 150 г/л) - Hb пациента г/л) × 0,243 + депонированное железо 500 мг).

Основные данные о дозировках (средняя, минимальная, максимальная и разовая), датах лабораторного контроля и количестве введений препарата ЖК (III) парентерально в группе А представлены ниже (Таблица 6).

Таблица 6 – Сведения о дозировках ЖК (III)

Показатель	Группа А
Среднее количество введений ЖК (III), ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1,2 ± 0,4 (1 – 2)
Разовая доза ЖК (III), мг, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	979,5 ± 83,5 (500 – 1000)
Суммарная доза ЖК (III), мг, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1129 ± 341,8 (500 – 2000)

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Группа А
День первичного контроля уровня Hb крови и Fe сыворотки крови после введения ЖК (III), сут., ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	14,3 ± 4 (5 – 29)

Гемотрансфузионная коррекция анемии в группе исследования после коррекции препаратом ЖК (III) на госпитализационном этапе перед оперативным вмешательством не проводилась ни одному пациенту ввиду отсутствия показаний (отсутствие пациентов с ЖДА тяжелой степени, клинических проявлений анемического синдрома). В группе контроля у 21% пациентов было принято решение о выполнении гемотрансфузии перед хирургическим вмешательством, с целью достижения рекомендованного в ходе анестезиологического осмотра целевого уровня Hb крови 100 г/л [48].

2.9 Особенности хирургических вмешательств

Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена ниже (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика операций

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Объем операции			
ПГК, %	40	34	0,112*
ЛГК, %	9	20	0,002*
РСК, %	22	20	0,134*
ПРПК, в т.ч. низкая или брюшно-анальная, %	28	26	0,16*
Колэктомия, %	1	0	0,5*
Оперативный доступ			
Лапаротомия, %	11	22	0,0053*
Лапароскопия, %	89	78	0,05*
ЛГК – левосторонняя гемиколэктомия, ПГК – правосторонняя гемиколэктомия, ПРПК – передняя резекция прямой кишки, РСК – резекция сигмовидной кишки			
*Данные представлены как точный тест Фишера			

По частоте выполнения основных типов оперативных вмешательств (ПГК, РСК, ПРПК, колэктомия) статистически значимых различий выявлено не было, однако ЛГК в группе контроля осуществлялась статистически значимо чаще ($p = 0,002$), что мы связываем с недостаточным объемом выборки в целом. Было также отмечено, что в группе А несколько чаще применялся лапароскопический доступ (89 против 78%, $p = 0,05$).

2.10 Методика выполнения операций и ведения пациентов

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

1. Детальное информирование пациента и, при возможности, его родственников об особенностях периоперационного периода.
2. Отказ от рутинной подготовки кишечника (за исключением прямой кишки при планировании формирования превентивной стомы).
3. Отказ от предоперационного голодания длительностью более 6 ч, прием 200 – 400 мл специализированного питания или сладкой воды непосредственно за 2 часа до операции (при отсутствии у пациента сахарного диабета).
4. Антибиотикопрофилактика согласно принятому в клинике приказу периоперационной профилактики внутрибольничной инфекции.
5. Профилактика тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами накануне операции (подкожное введение препарата, не ранее чем за 12 часов до операции).

Выбор хирургического доступа (лапароскопический/лапаротомный) и тип операции (ПГЭ, ЛГЭ, РСК, ПРПК, колэктомия) определялся распространенностью опухолевого процесса, конституциональными особенностями пациента, наличием операций на органах брюшной полости в анамнезе. При лапароскопическом доступе пациент находился в положении на спине с разведенными ногами, для фиксации которых использовали мягкие крепежи по типу «сапожков». Расстановка

троакаров (5, 10 и 12 мм) проводилась в типичных точках. При выполнении лапаротомного доступа использовали традиционную ниже-среднесрединную или тотальную срединную лапаротомию. При лапароскопических вмешательствах для извлечения препарата вне зависимости от локализации опухолевого процесса применялся мини-доступ по Пфанненштилю.

Объем ИОК определялся визуально по количеству крови в колбе градуированного электроотсоса, а также массы использованных в ходе оперативного вмешательства салфеток (гравиметрическим методом).

Объем радикального хирургического вмешательства на толстой кишке определялся локализацией и гистологическим типом новообразования. Всем пациентам проводилась стандартная лимфодиссекция в объеме D2 – D3 от 201 до 253 группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Стенка кишки пересекалась линейным сшивающе-режущим степлерным аппаратом на расстоянии не менее 5 см от края новообразования, обеспечивая достаточный отступ с целью минимизации риска прогрессирования (рецидива) ЗНО.

Реконструктивный этап предполагал формирование межкишечных анастомозов. При наличии у пациента признаков кишечной непроходимости или тяжелом соматическом статусе операция выполнялась в обструктивном варианте (формирование концевой толстокишечной стомы) или с формированием превентивной (петлевой/двуствольной) кишечной стомы.

При лапароскопических вмешательствах для извлечения препарата и формирования межкишечных анастомозов применялся мини-доступ по Пфанненштилю, при лево- и правосторонней гемиколэктомии анастомоз формировали интракорпорально аппаратным способом.

В послеоперационном периоде (независимо от групп исследования) в первые послеоперационные часы проводилась активизация пациентов, разрешалось пить воду, проводилась дыхательная гимнастика. С первых суток после операции назначали щадящую диету, ослабленным пациентам дополнительно проводилось

дополнительное энтеральное питание с учетом потребностей в калориях в зависимости от веса пациента. Начиная со 2 суток после операции после оценки динамики уровня воспалительных маркеров крови выполнялось постепенное расширение объема энтерального питания до общего стола. Лабораторно оценивали изменение показателей ОАК, а именно Нв и гематокрита крови.

2.11 Критерии оценки тяжести послеоперационных осложнений

Оценка тяжести ПОО проводилась в соответствии с принятой международной классификацией осложнений Клавьен-Диндо [93] и наглядно продемонстрирована ниже (Таблица 8).

Таблица 8 – Описание осложнений по классификации Клавьен-Диндо

Степень тяжести	Описание
I	Любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательств
II	Осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, гемотрансфузий и/или парентерального питания
III	Осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательств
IIIa	Вмешательства, выполняемые без общей анестезии
IIIb	Вмешательства, выполняемые под общей анестезией
IV	Осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии
IVa	Недостаточность функции одного органа
IVb	Полиорганная недостаточность
V	Летальный исход

2.12 Методы статистического анализа

Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений, среднеквадратического отклонения, медианы, первого и третьего квартилей. При анализе количественных

данных проведено предварительное тестирование собираемых параметров на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. При сравнении групп по количественным параметрическим признакам в случае нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, при иных распределениях для поиска различий между количественными непараметрическими данными применялся критерий Манна-Уитни (для независимых групп) или критерий Уилкоксона (для связанных групп), при анализе категориальных данных – точный тест Фишера, также категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. При поиске различий в качественных данных между связанными группами использовался критерий Мак-Немара.

Для анализа непосредственных результатов хирургического лечения, а именно вероятности возникновения ПОО, а также для факторов, влияющих на эту вероятность, использовалась модель многофакторной логистической регрессии (МЛР) путем оценки ОШ. Для оценивания качества модели МЛР проводился ROC-анализ – построение ROC-кривых с вычислением площади под ними (AUC).

Для анализа данных, имеющих временную структуру (койко-дни, ОВ, ОВк, БРВ), использовались методы анализа выживаемости – однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом Кокса путем оценки ОР. В многофакторный анализ были включены предикторы, достоверные по результатам однофакторного анализа. Были построены оценки Каплана-Майера, сравнение которых проводилось с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test). Для анализа ОР использовалась регрессия Кокса для модели пропорциональных рисков. Анализ проводили в две стадии. На первом этапе проводили серию однофакторных регрессионных анализов с определением факторов, оказывающих значимое влияние на показатели ОВ, ОВк и БРВ. При проведении многофакторного анализа в модель включали те предикторы, которые в однофакторном анализе показали уровень значимости $p < 0,05$ (в случае коррелирующих между собой предикторов включали один из них). Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Разделяющее значение количественного признака в пороговой точке определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Уровень статистической значимости принимался равным 5% (p -значение $< 0,05$). Статистическая обработка и визуализация результатов проводилась в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов `survival`, `survminer` и `ggplot2` и с помощью программы SPSS версии 23.0 (Нью-Йорк, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Коррекция анемии на дооперационном этапе

Внутривенное применение препарата ЖК (III) в группе А на амбулаторном этапе лечения ни у одного пациента не сопровождалось НЛР, признаками аллергии или иными признаками непереносимости препарата. Первичный лабораторный контроль показателей крови (Hb и другие показатели ОАК, Fe, ферритина сыворотки крови) проводился в среднем на $14,3 \pm 4$ сутки после введения ЖК (III).

Показатели уровня Hb крови до и после коррекции ЖДА парентерально препаратом ЖК (III) в группе А представлены ниже (Рисунок 6 А, Б).

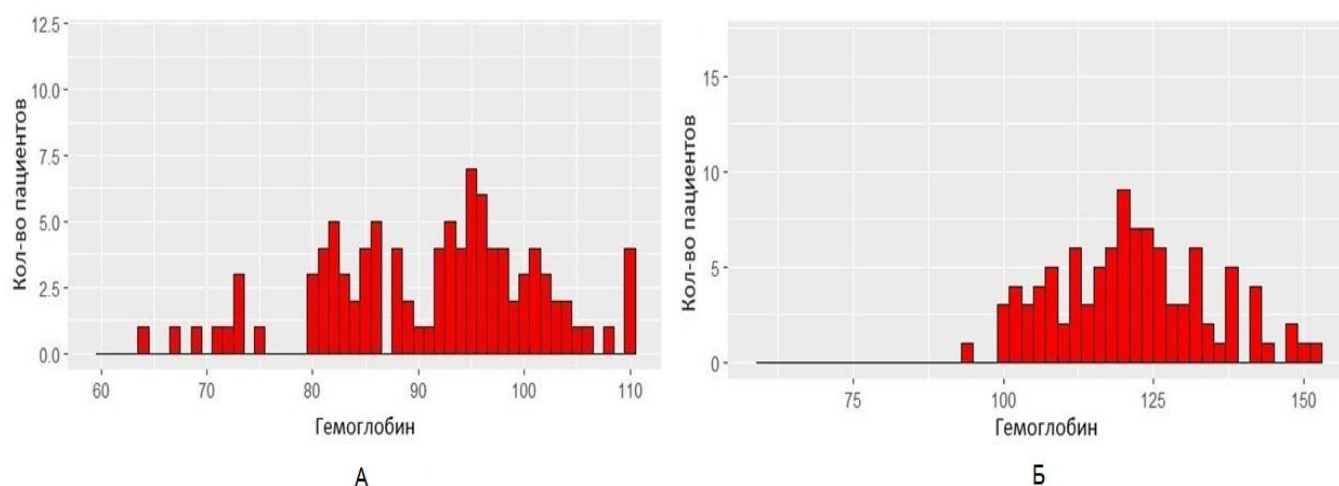


Рисунок 6 – Показатели уровня Hb крови до (А) и после (Б) коррекции ЖДА в группе А

В группе А уровень Hb крови в среднем к моменту госпитализации (хирургическое вмешательство проводилось в среднем на $22,5 \pm 14,3$ сутки после введения ЖК (III)) увеличился на $29,8 \pm 6,9$ г/л – с $91,2 \pm 10,1$ до 121 ± 17 г/л ($p = 0,0017$), уровень Fe сыворотки крови в среднем увеличился на $16,3 \pm 9,6$ мкмоль/л – с $4,5 \pm 1,7$ до $20,7 \pm 11,3$ мкмоль/л ($p = 0,0013$), также отмечен прирост уровня ферритина сыворотки крови на $102,7 \pm 43,7$ мкг/л – с $16,9 \pm 8,2$ до $119,6 \pm 51,9$ мкг/л ($p = 0,0034$).

Также после парентерального применения ЖК (III) отмечено статистически значимое снижение общего числа случаев анемии (со 100 до 62 случаев, $p = 0,00021$), в т.ч. анемии средней степени тяжести (снижение с 38 до 1 случая, $p = 0,003$), с одновременным увеличением количества случаев анемии легкой степени тяжести (с 59 до 61, $p = 0,254$) в группе исследования. ЖДА тяжелой степени после коррекции внутривенным препаратом ЖК (III) в группе А (до коррекции насчитывалось 3 пациента), как и после гемотрансфузионной коррекции в группе Б (до коррекции отмечалось 7 пациентов) отмечено не было. В группе Б средний уровень Hb крови к моменту осуществления хирургического вмешательства увеличился лишь на $3,91 \pm 7,01$ г/л – с $97,8 \pm 13,4$ до $100,83 \pm 6,76$ г/л ($p = 0,426$) – после осуществления гемотрансфузий 21 пациенту со средней и тяжелой степенью анемии, с целью достижения целевого уровня Hb крови не менее 100 г/л.

В то же время, добиться полной коррекции анемического синдрома у пациентов, перенесших гемотрансфузии, не удалось.

После коррекции анемии путем осуществления переливания компонентов крови в группе контроля общее количество зарегистрированных случаев анемии осталось неизменным ($n = 100$), из них: легкой степени тяжести составило 93 (до коррекции – 73), средней степени тяжести – 7 случаев (до коррекции – 20). Данные о лабораторных изменениях показателей крови и степеней тяжести анемии после коррекции продемонстрированы ниже (Таблица 9).

Таблица 9 – Лабораторные показатели после коррекции ЖДА

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Hb крови непосредственно перед операцией, ср. \pm ст. откл., г/л, (мин. – макс.)	121 ± 17 (88 – 180)	$101,8 \pm 6,6$ (82 – 110)	0,00018*
Fe сыворотки крови непосредственно перед операцией, ср. \pm ст. откл., мкмоль/мл, (мин. – макс.)	$20,7 \pm 11,3$ (4,4 – 60,8)	–	–
Ферритин сыворотки крови непосредственно перед операцией, ср. \pm ст.откл., мкг/л, (мин. – макс.)	$119,6 \pm 51,9$ (36,8 – 290)	–	–

Продолжение Таблицы 9

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Степени ЖДА непосредственно перед операцией, нет анемии / легкая / средняя / тяжелая	38 / 61 / 1 / 0	0 / 93 / 7 / 0	0,003**
Наличие анемии непосредственно перед операцией	62	100	0,00021**
* Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни			
** Данные представлены как точный тест Фишера			

Исходя из объема используемых для лабораторного контроля пробирок (2,6 мл в группе исследования и 4,9 мл в группе контроля) и частоты забора крови, объем крови, необходимый для рутинного послеоперационного контроля лабораторных показателей, составил в группе А 15,6 мл на 1 пациента, в группе Б 29,4 мл, данное различие являлось статистически значимым ($p = 0,023$).

Средний объем 1 дозы эритроцитарной взвеси для обеих групп, используемой для аллогенной гемотрансфузии, составил 244,7 мл.

На дооперационном этапе и во время операции в группе А не возникло потребности в трансфузии компонентов крови, в послеоперационном периоде выполнены гемотрансфузии 4 пациентам. В группе Б помимо проведения гемотрансфузии у 21 пациента на дооперационном этапе, переливание компонентов крови проводилось 2 пациентам во время операции и 8 – в послеоперационном периоде. Таким образом, гемотрансфузия проведена в периоперационном периоде 31 пациенту группы Б. При сравнении данных при помощи точного теста Фишера р-значение составило 0,0009.

Подробные сведения о выполненных периоперационных гемотрансфузиях в обеих группах (контроля и исследования) графически отображены ниже (Рисунок 7).

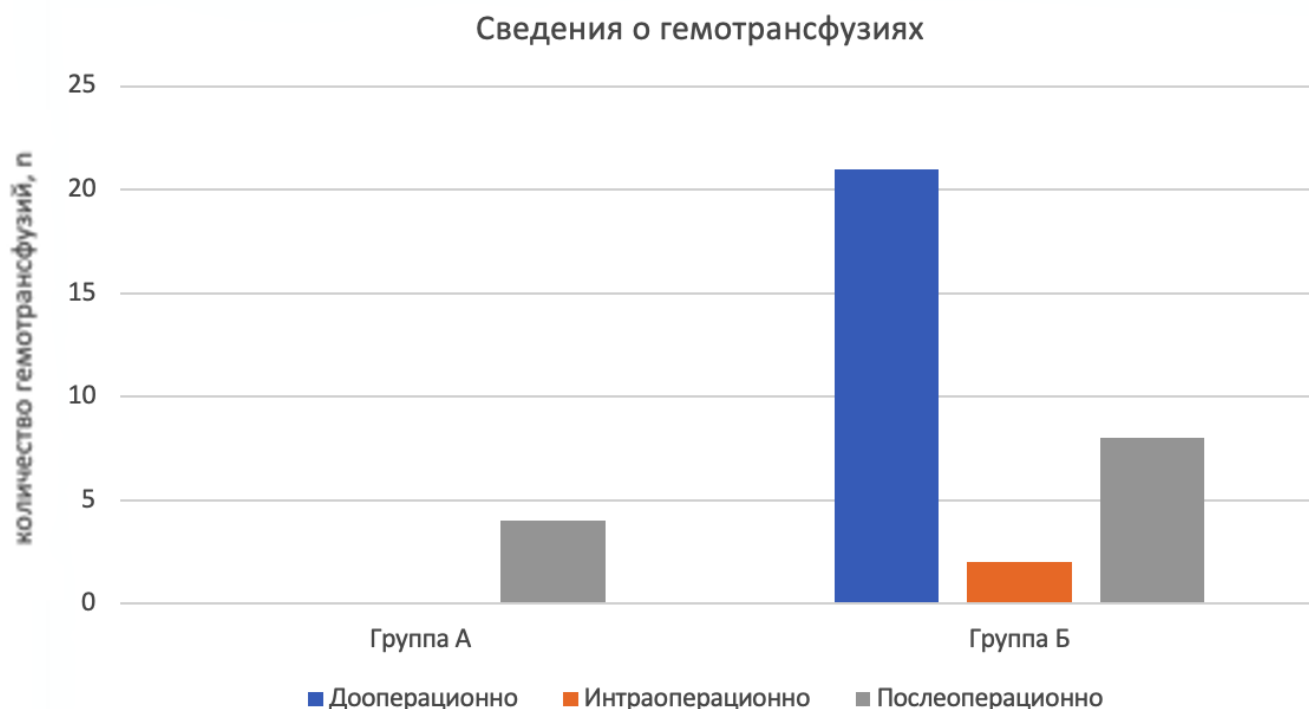


Рисунок 7 – Периоперационные гемотрансфузии в группах А и Б

Детальные сведения об объеме и сроках трансфузии компонентов крови в обеих группах представлены ниже (данные представлены в виде медианного значения и показателей 1 и 3 квартилей (Q1; Q3)), (Таблица 10).

Таблица 10 – Количество и объем периоперационных гемотрансфузий

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Перелитые дозы крови до операции, ед., медиана (Q1; Q3)	0	2 (1; 2)	0,05*
Перелитые дозы крови во время операции, ед., медиана (Q1; Q3)	0	2,5 (2; 3)	0,049*
Перелитые дозы крови после операции, ед., медиана (Q1; Q3)	2 (2; 2)	2,5 (1,5; 4)	0,324*
Объем перелитых доз крови до операции, мл, медиана (Q1; Q3)	0	540 (300; 600)	0,0002*
Объем перелитых доз крови во время операции, мл, медиана (Q1; Q3)	0	250 (350; 450)	0,00044*
Объем перелитых доз крови после операции, мл, медиана (Q1; Q3)	582,5 (568,7; 592,5)	680 (400; 972,5)	0,018*

* Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни

3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения

Всем пациентам в группе А после коррекции ЖДА препаратами ЖК (III) проведено хирургическое лечение.

Медиана продолжительности хирургического вмешательства в группе А составила 195 минут (Q1 – 153,75 мин.; Q3 – 240 мин.) при медиане объема ИОК 50 мл (Q1 – 50 мл; Q3 – 50 мл). Продолжительность хирургического вмешательства в группе Б составила 210 минут (Q1 – 158,75 мин.; Q3 – 266,25 мин.) при медиане объема ИОК 50 мл (Q1 – 50 мл; Q3 – 100 мл). Различия по объему ИОК не были статистически значимыми ($p = 0,627$), как и по длительности хирургического вмешательства ($p = 0,458$).

Значения зависимости кровопотери от длительности операции для обеих групп (А и Б) представлены ниже (Рисунок 8).

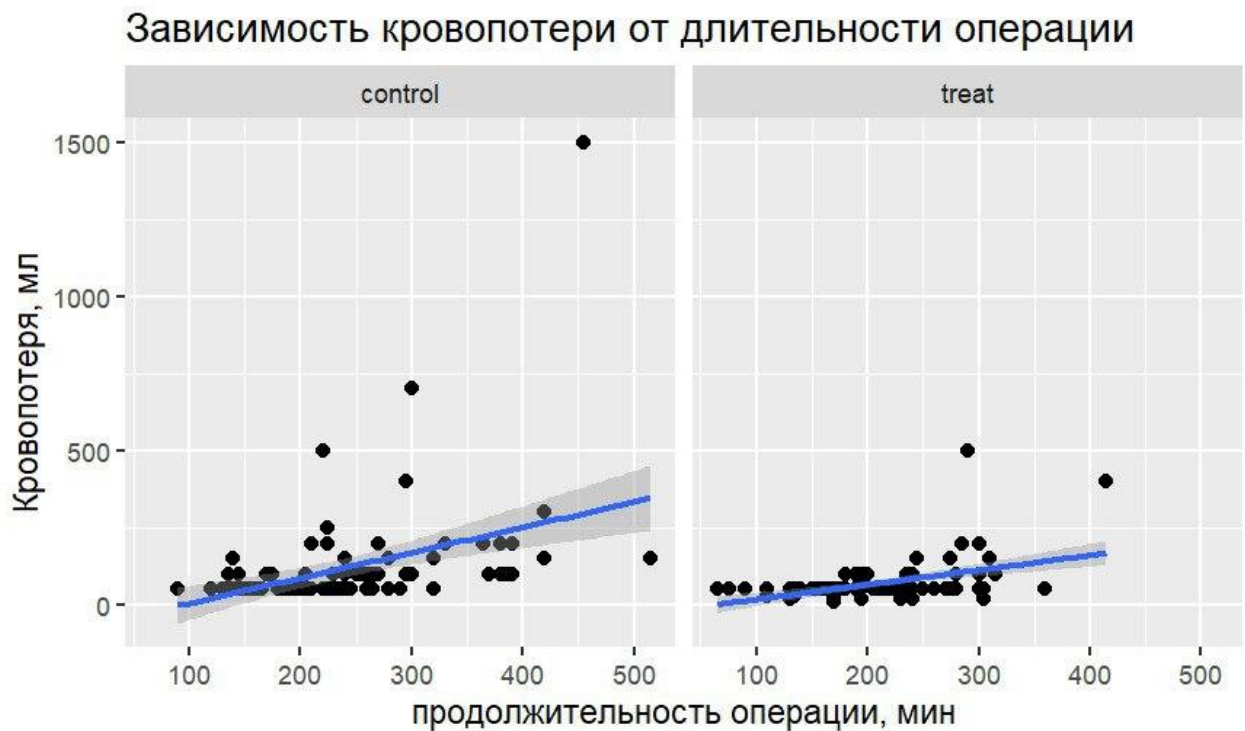


Рисунок 8 – Значения зависимости кровопотери от длительности операции

В группе А летальные исходы в течение 30 дней не зарегистрированы, в группе Б отмечены у 3 пациентов: на фоне полиорганной недостаточности у 1

пациента, в результате развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – у 2 ($p = 0,07$).

Летальные исходы в течение 90 дней после операции в группе А зарегистрированы в 2 случаях: от проявлений полиорганной недостаточности – 1, ТЭЛА – 1. В группе Б отмечено 11 летальных исходов в течение 90 дней после операции: полиорганная недостаточность – 2, ТЭЛА – 2, пневмония – 3, острое нарушение мозгового кровообращения – 2, острый инфаркт миокарда – 2 ($p = 0,0014$).

В группе А отмечено снижение общего числа ПОО (15 против 42, $p = 0,0064$). В результате проведенного исследования отмечено, что в группе Б ПОО регистрировались в 2,7 раза чаще (ОШ = 2,705, 95% ДИ 1,212 – 6,315, $p = 0,017$).

При анализе структуры осложнений отмечено, что снижение их общего числа достигнуто преимущественно благодаря уменьшению частоты ИОХВ. В первую очередь, снизилось число несостоятельности кишечного анастомоза (0 против 7, $p = 0,0076$) а также нагноений, гематом или эвентраций послеоперационных ран (3 против 16, $p = 0,012$). Данные о структуре ПОО наглядно продемонстрированы ниже (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура ПОО для обеих групп по классификации Клавьен-Диндо

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Осложнения I – II степеней			
Парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	5	9	0,077*
Гематома и / или нагноение послеоперационной раны	3	16	0,012*
Пневмония	2	2	0,5*
Осложнения III – V степеней			
Несостоятельность кишечного анастомоза, перитонит / абсцесс	0	7	0,0076*
Желудочно-кишечное / внутрибрюшное кровотечение	2	2	0,5*
Нарушение ритма сердца / инфаркт миокарда / гипертонический криз	1	1	0,55*
Острая задержка мочи	0	1	0,081*
Эвентрация	0	2	0,497*

Продолжение Таблицы 11

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Осложнения III – V степеней			
Спутанность сознания (делирий)	2	2	0,5*
Летальный исход в течение 30 дней	0	3	0,07*
Летальный исход в течение 90 дней	2	11	0,0014*
* Данные представлены как точный тест Фишера			

Однофакторный анализ риска развития ПОО с одновременным включением потенциально релевантных прогностических факторов представлен ниже (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты однофакторного анализа предикторов развития ПОО

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Возраст, лет	1,004	0,977 – 1,032	0,767
Пол, м/ж	0,989	0,523 – 1,851	0,97
ИМТ, кг/м²	0,979	0,919 – 1,040	0,513
ЕСОГ, баллы	0,9711	0,511 – 1,823	0,929
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	0,899	0,764 – 1,056	0,199
МНОАР, степень	0,353	0,176 – 0,707	0,003
Стадия cTNM-8 IА	0,298	0,176 – 0,482	0,487
Стадия cTNM-8 IВ	3,35	0,581 – 19,367	0,157
Стадия cTNM-8 IС	5,025	0,781 – 40,208	0,088
Стадия cTNM-8 IIА	1,522	0,437 – 4,739	0,48
Стадия cTNM-8 IIВ	1,206	0,575 – 2,518	0,617
Стадия cTNM-8 IIС	1,675	0,527 – 4,917	0,358
Уровень Hb при госпитализации, г/л	0,959	0,932 – 0,982	0,0015
Хирургический доступ (лапароскопия)	0,914	0,901 – 0,958	0,431
Хирургический доступ (лапаротомия)	3,378	1,355 – 8,516	0,009
Длительность операции, мин	1,01	1,005 – 1,01	0,0016
Величина ИОК, мл	1,01	1,005 – 1,01	0,0256
Факт осуществленной гемотрансфузии	4,26	2 – 9,22	0,0002

При проведении мультивариативного анализа путем логистической регрессии с пошаговым отбором предикторов были выявлены следующие предикторы развития ПОО для обеих групп исследования, показавшие статистическую значимость ($p < 0,05$) (Таблица 13):

Таблица 13 – Результаты многофакторного анализа для частоты развития ПОО

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Уровень Нв при госпитализации, г/л	0,959	0,932 – 0,982	0,0015
Длительность операции, мин	1,01	1,005 – 1,01	0,0016
Факт осуществленной гемотрансфузии	4,26	2 – 9,22	0,0002

Графически результаты многофакторного анализа представлены ниже (Рисунок 9).

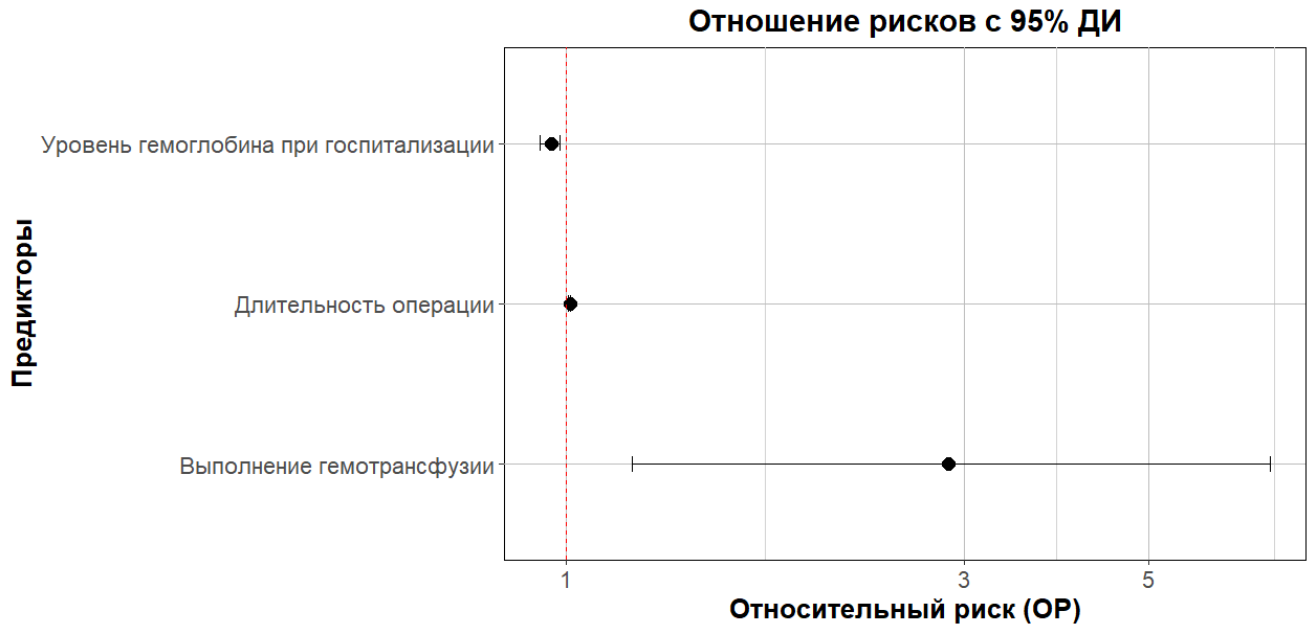


Рисунок 9 – Предикторы развития ПОО для обеих групп

Проведенный анализ выявил пороговые значения факторов, ассоциированных с развитием ПОО в обеих группах. Установлено, что длительность операции, превышающая 262 минуты, увеличивала риск неблагоприятных исходов со статистической значимостью $p = 0,0053$, как и переливание 1 дозы эритроцитарной взвеси средним объемом 244,7 мл ($p = 0,0002$). Было установлено, что уровень Нв крови являлся значимым фактором риска развития ПОО (ОШ = 0,88, 95% ДИ 0,81 – 0,97; $p = 0,008$). Также рассчитано пороговое значение в отношении уровня Нв: снижение уровня Нв до операции ниже 113 г/л коррелировало с повышением частоты развития ПОО (ОШ 0,959, 95% ДИ 0,932 – 0,982, $p = 0,0015$).

В результате проведенного ROC-анализа логистической регрессии вероятности развития ПОО была построена ROC-кривая и рассчитано значение AUC. Величина AUC составила 0,77, что говорит об удовлетворительном качестве модели. Данные представлены ниже (Рисунок 10).

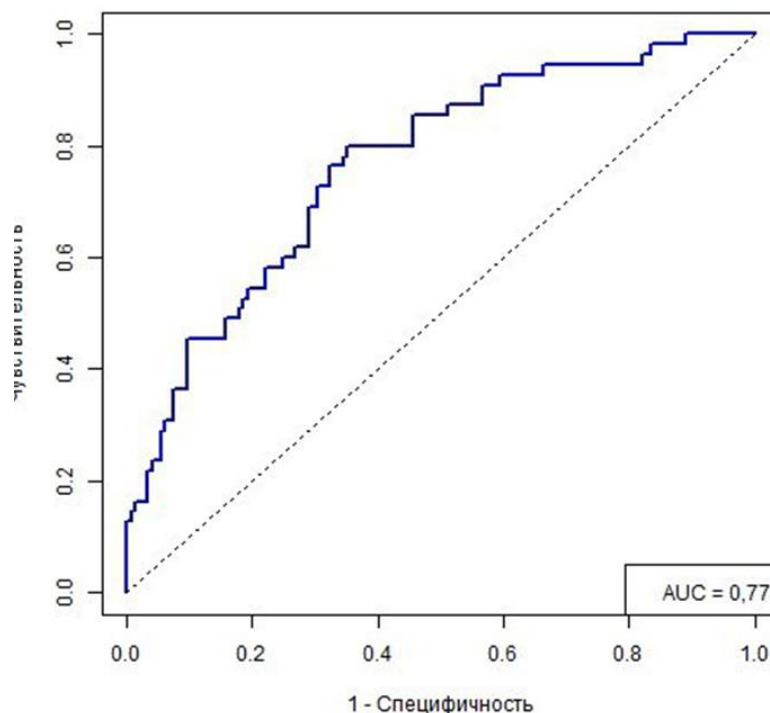


Рисунок 10 – ROC-кривая вероятности послеоперационных осложнений

Необходимо отметить, что в группе А медиана продолжительности пребывания пациентов в стационаре суммарно была статистически значимо ниже, чем в группе Б (9 койко-дней против 12, $p = 0,0011$), что также продемонстрировано ниже (Таблица 14).

Таблица 14 – Продолжительность пребывания в стационаре

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Койко-дни до операции, медиана (Q1; Q3)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	0,55*
Койко-дни после операции, медиана (Q1; Q3)	7 (6; 8)	8 (7; 14)	0,862*
Койко-дни в ОРИТ, медиана (Q1; Q3)	1 (0,75; 1)	1 (1; 2)	0,483*
Общее число койко-дней, медиана (Q1; Q3)	9 (8; 11)	12 (9; 16,2)	0,0011*

* Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни

Графически показатели продолжительности пребывания в стационаре для обеих групп представлены ниже (Рисунок 11).

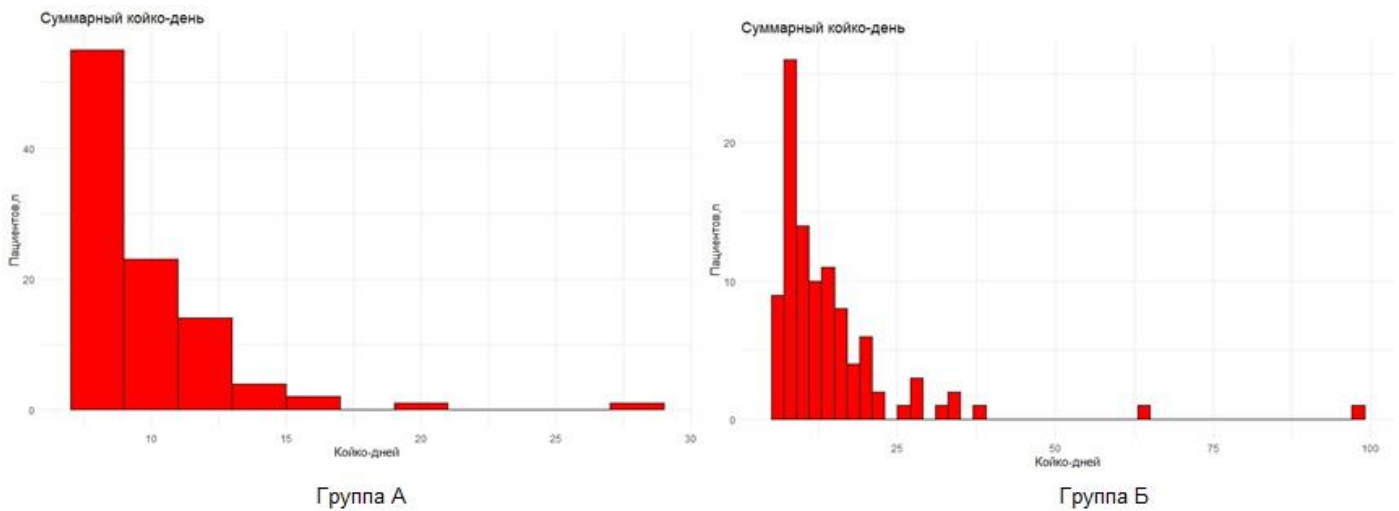


Рисунок 11 – Количество суммарных койко-дней для групп А и Б

Распределение пациентов по патологоанатомической стадии pTNM-8 опухолевого процесса после проведенного оперативного вмешательства между группами не различалось ($p = 0,247$), данные представлены ниже (Рисунок 12).

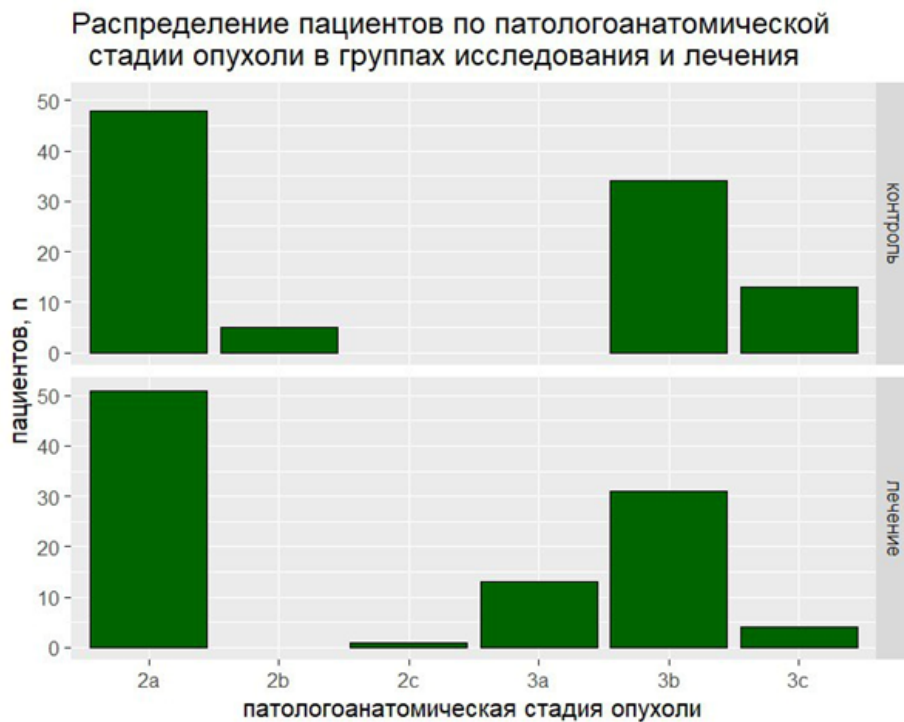


Рисунок 12 – Распределение пациентов по стадиям (pTNM-8)

В группе А 50 пациентам в послеоперационном периоде были проведены курсы адъювантного лекарственного противоопухолевого лечения согласно «Клиническим рекомендациям: Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и прямой кишки 2024 года» а также «Практическим рекомендациям RUSSCO 2024» [84; 85], начиная с 28 дня после хирургического вмешательства общей продолжительностью от 3 до 6 месяцев (суммарно 4 – 6 курсов): 6 пациентам (12%) в модифицированном режиме de Gramont, 13 пациентам (26%) в монорежиме капецитабином, 21 (42%) пациенту в режиме FOLFOX и 10 (20%) – XELOX. В группе Б 52 пациентам в послеоперационном периоде были проведены курсы адъювантного лекарственного противоопухолевого лечения общей продолжительностью от 3 до 6 месяцев (суммарно 4 – 6 курсов): 5 пациентам (9,6%) в модифицированном режиме de Gramont, 16 пациентам (30,8%) в монорежиме капецитабином, 19 (36,4%) пациенту в режиме FOLFOX и 12 (23,2%) – XELOX. Разница между обеими группами статистически не значима.

3.3 Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения составила 22,3 месяца в группе А и 39,9 месяца в группе Б. Медианы ОВ и БРВ за время наблюдения достигнуты не были.

В группе исследования летальные исходы за все время наблюдения зарегистрированы в 6 случаях, из них от прогрессирования основного заболевания погибли 2 пациента, от других причин, не связанных с прогрессированием ЗНО – 4 пациента. В группе контроля летальные исходы за все время наблюдения отмечены у 28 пациентов: от прогрессирования ЗНО у 16 пациентов, от других причин – 12.

Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в виде показателей 1-летней ОВ, БРВ и ОВк продемонстрированы ниже (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели 1-летней ОВ, БРВ и ОВк

Показатель	Группа А 1-летние показатели (%, 95% ДИ)	Группа Б 1-летние показатели (%, 95% ДИ)	р
ОВ	88,9 (84,6 – 93,4)		–
ОВ	96 (92,2 – 99,9)	82,8 (75,7 – 90,6)	0,037*
ОВк	93,8 (90,5 – 97,3)		–
ОВк	99 (97 – 1)	89,6 (83,8 – 95,9)	0,031*
БРВ	88 (83,4 – 92,8)		–
БРВ	92,9 (87,9 – 98,1)	82,5 (74,8 – 91,0)	0,041*

* Регрессионный анализ методом Кокса

Аналогичным способом продемонстрированы показатели 2-летней ОВ, ОВк и БРВ (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели 2-летней ОВ, БРВ и ОВк

Показатель	Группа А 2-летние показатели (%, 95% ДИ)	Группа Б 2-летние показатели (%, 95% ДИ)	р
ОВ	85,6 (80,7 – 90,9)		–
ОВ	95 (90,7 – 99,4)	80,7 (73,3 – 88,9)	0,021*
ОВк	91,7		–
ОВк	97,9 (95,2 – 1)	86,1 (79,4 – 93,5)	0,014*
БРВ	82,5 (76,9 – 88,5)		–
БРВ	88,0 (80,9 – 95,8)	74,9 (66,2 – 84,9)	0,037*

* Регрессионный анализ методом Кокса

Ниже продемонстрированы показатели ОВ для каждой группы путем построения кривых Каплана-Майера (Рисунок 13). Пунктиром обозначена медиана ОВ.

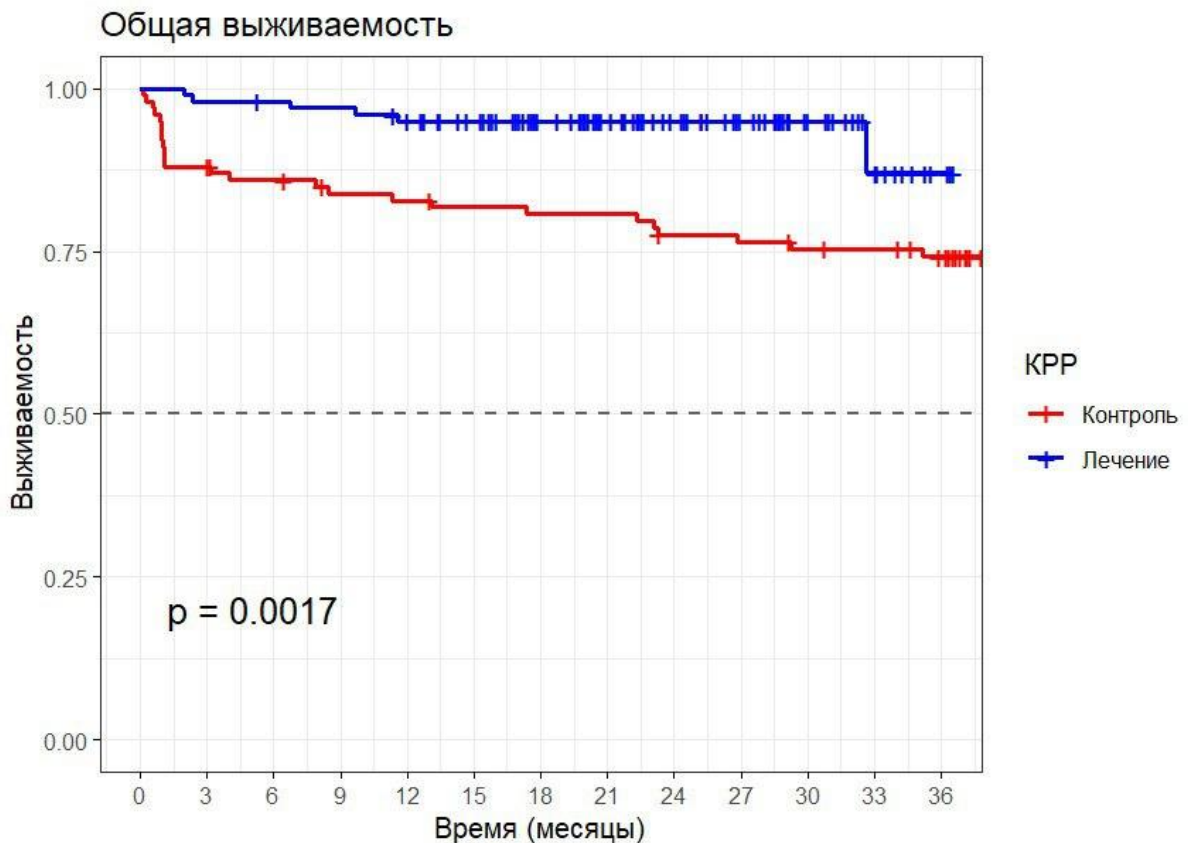


Рисунок 13 – Показатели ОВ (группа А – синяя кривая, группа Б – красная кривая)

Для оценки воздействия различных предикторов на ОВ была применена модель пропорциональных рисков Кокса (однофакторный регрессионный анализ).

При проведенном анализе ОВ было отмечено, что в группе Б риск летального исхода от любых причин в 3,6 раза выше, чем в группе А (ОР = 3,61; 95% ДИ 1,344 – 9,694, $p = 0,0109$). Примечательно, что при многофакторном анализе на показатели ОВ оказывало влияние лишь наличие ПОО, которые повышали риск смерти в 3,4 раза (ОР = 3,351; 95% ДИ 1,643 – 6,834, $p = 0,0009$). Такие параметры, как возраст ($p = 0,986$), пол ($p = 0,157$), ИМТ ($p = 0,457$), индекс коморбидности Чарлсон ($p = 0,325$), прогрессирование онкологического процесса ($p = 0,799$) и факт осуществленной гемотрансфузии ($p = 0,831$) статистически значимого влияния на показатели ОВ не оказывали.

Показатели ОВк для каждой группы оценены и наглядно представлены в виде кривых Каплана-Майера ниже (Рисунок 14). Пунктиром обозначена медиана ОВк.

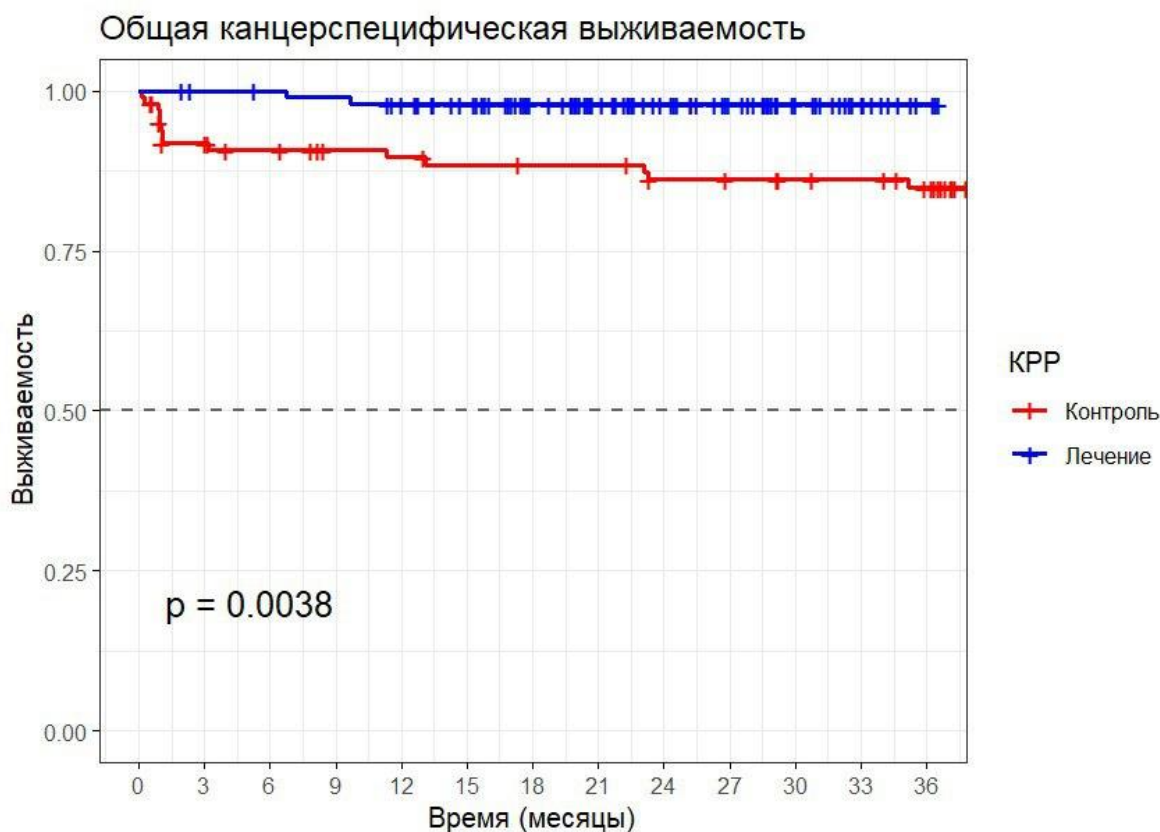


Рисунок 14 – Показатели ОВк для каждой группы (А – синяя кривая, Б – красная кривая)

При анализе показателей ОВк установлено, что в обеих группах мужской пол оказывал протективный эффект (ОР = 0,27; 95% ДИ 0,079 – 0,95; $p = 0,041$); также увеличение Нв крови на 1 г/л было связано с уменьшением риска летального исхода на 5,47% (ОР = 0,945, 95% ДИ 0,9023 – 0,9902; $p = 0,0176$). В то же время наличие ПОО в обеих группах оказывало отрицательный эффект в отношении ОВк (ОР = 2,92; 95% ДИ 1,14 – 7,46; $p < 0,05$).

В результате проведенного анализа установлено, что для группы контроля значимыми предикторами ОВк являлись возраст (ОР = 0,88; 95% ДИ 0,81 – 0,97; $p = 0,008$), индекс коморбидности Чарлсон [88] (ОР = 2,02; 95% ДИ 1,17 – 3,49; $p = 0,017$), наличие ПОО (ОР = 4,5641; 95% ДИ 1,55 – 13,41; $p = 0,006$). Также при исследовании показателей ОВк отмечено, что в группе Б риск летального исхода от онкологического процесса в 7,3 раза выше (ОР = 7,289, 95% ДИ 1,436 – 36,988; $p = 0,0165$), чем в группе А. Такие параметры, как ИМТ ($p = 0,752$), прогрессирование онкологического процесса ($p = 0,112$) и периоперационное

переливание компонентов крови ($p = 0,19$) статистически значимого влияния на показатели ОВк не оказали. Для группы исследования (А) достоверных предикторов ОВк выявлено не было.

Предикторы риска для ОВк для обеих групп продемонстрированы ниже (Рисунок 15).

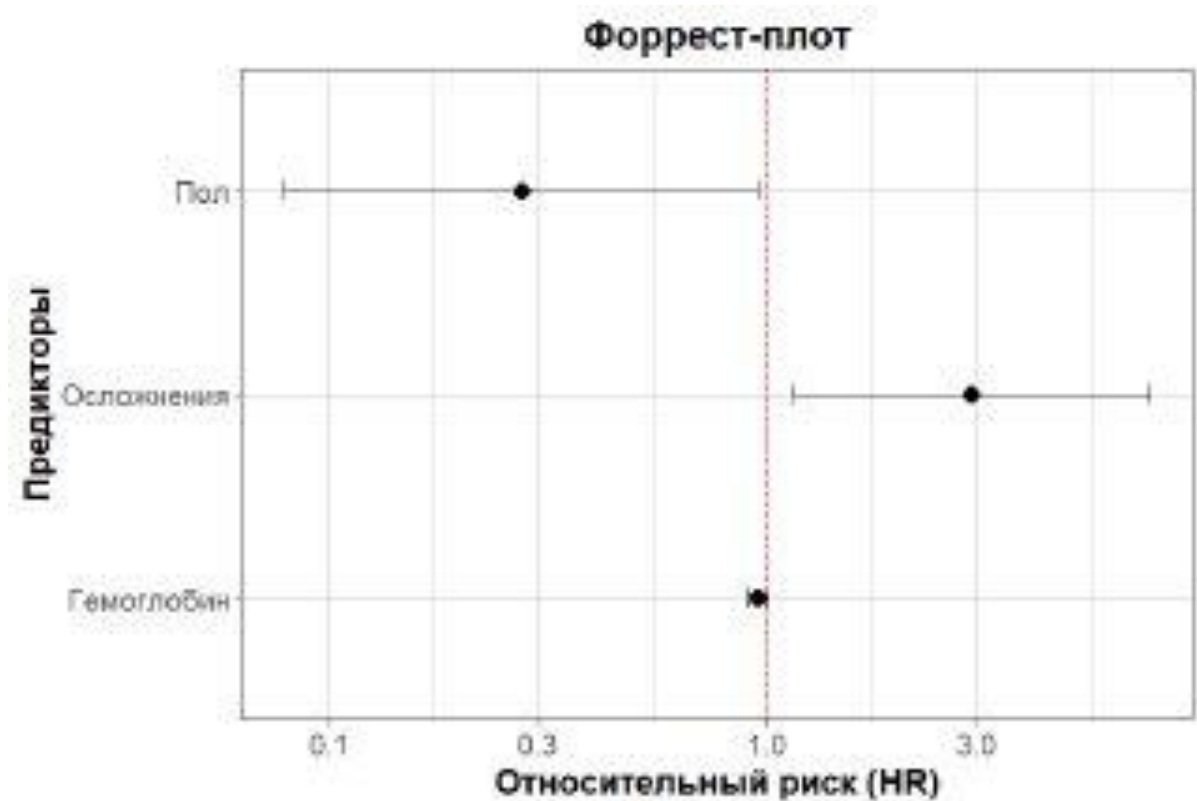


Рисунок 15 – Предикторы риска для ОВк для обеих групп

Для каждой группы были построены кривые Каплана-Майера для БРВ, (Рисунок 16). Пунктиром обозначена медиана БРВ.

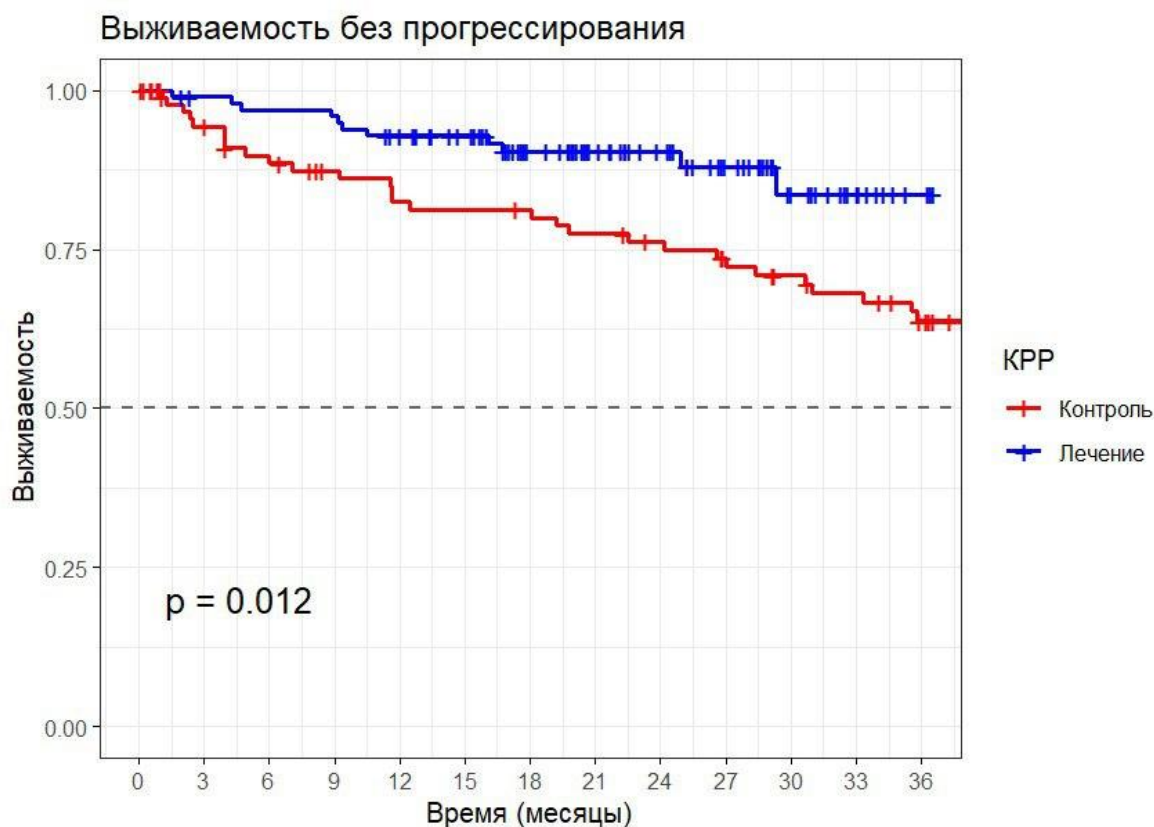


Рисунок 16 – Показатели БРВ для обеих групп

Проведенный анализ показал, что риск прогрессирования онкологического процесса в группе А был в 2,2 раза ниже, чем в группе Б (ОР = 2,223, 95% ДИ 0,992 – 5,025, $p = 0,0421$). Также на показатель БРВ влиял возраст, более низкие показатели которого уменьшали риск прогрессирования в 1,07 раза (ОР = 0,931, 95% ДИ 0,885 – 0,979, $p = 0,0059$). Такие параметры как пол ($p = 0,0684$), ИМТ ($p = 0,9635$), индекс коморбидности Чарлсон [88] ($p = 0,2335$), наличие ПОО ($p = 0,0666$), периоперационные гемотрансфузии ($p = 0,7085$) не являлись статистически значимыми параметрами для риска прогрессирования онкологического процесса.

3.4 Фармако-экономический анализ

Для проведения анализа фармако-экономической эффективности применения методик МКП из общего числа пациентов обеих групп были отобраны пациенты, перенесшие левостороннюю гемиколэктомию или резекцию сигмовидной кишки. Это связано с тем, что эти операции (резекции левой

половины ободочной кишки) представляются нам наиболее стандартизованными по объему лимфаденэктомии и технике выполнения, что позволяет уменьшить вариабельность результатов.

Из группы А в анализ были включены 34 пациента, из группы Б – 39. Нами были проведены расчеты прямых затрат на лечение, включая стоимость лабораторных исследований, лекарственной терапии, расходных материалов для операции и анестезиологического пособия.

Стоимость расходных материалов, препаратов, компонентов крови, работы сотрудников предоставлена контрактным отделом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Показатели стоимости лечения, пребывания в стационаре и других затрат перечислены в Приложении Б.

Подробная характеристика вышеописанных групп сравнения представлена ниже (Таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика групп пациентов проводимого фармако-экономического анализа

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Вид операции			
ЛГЭ, n, (%)	11 (32,3)	19 (48,7)	0,083*
РСК, n, (%)	23 (67,7)	20 (51,3)	0,617*
Оперативный доступ			
Лапаротомия, n, (%)	4 (11,7)	8 (20,5)	0,5*
Лапароскопия, n, (%)	30 (88,3)	31 (79,5)	0,589*
Вид анастомоза			
Обструктивный вариант, n, (%)	7 (20,6)	5 (12,8)	0,18*
Ручной анастомоз, n, (%)	6 (17,7)	16 (41)	0,0017*
Аппаратный анастомоз, n, (%)	21 (61,7)	18 (46,2)	0,435*
Послеоперационные осложнения (Клавьен-Диндо)			
I, n, (%)	0 (0)	0 (0)	0
II, n, (%)	4 (11,8)	5 (12,9)	0,414*
IIIa, n, (%)	0 (0)	1 (2,6)	0,812*
IIIb, n, (%)	0 (0)	3 (7,7)	0,76*
IVa, n, (%)	0 (0)	3 (7,7)	0,76*
IVb, n, (%)	0 (0)	0 (0)	0
V, n, (%)	0 (0)	0 (0)	0

Продолжение Таблицы 17

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Всего осложнений, n, (%)	4 (11,8)	12 (30,1)	0,0475*
Сведения о продолжительности госпитализации			
Койко-дни до операции, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	2,5 ± 1,6 (1 – 8)	2,6 ± 1,8 (1 – 8)	0,16**
Койко-дни после операции, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	7,1 ± 1,6 (4 – 13)	13,3 ± 16,7 (4 – 97)	0,013**
Койко-дни в ОРИТ, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1,6 ± 3,2 (0 – 7)	1,4 ± 1,3 (0 – 6)	0,645*
Койко-дни всего, ср ± ст.откл. (мин. – макс.)	9,5 ± 2,1 (7 – 14)	16,6 ± 16,8 (5 – 34)	0,023**
Стоимость койко-дней суммарно, (Р)	196 417,25	343 213,3	0,0012*
Данные о гемотрансфузии			
Случаев гемотрансфузий, n, (%)	0	11	0,0052*
Количество доз крови суммарно, n, (ед.)	0	21	0,0016*
Суммарный объем перелитых компонентов крови, (мл)	0	5800	0,004*
Данные о стоимости			
Стоимость компонентов крови суммарно, (Р)	0	169 267,2	0,0361*
Стоимость препарата ЖК (III), (Р)	159 651,08	0	0,021*
Стоимость лечения осложнений суммарно, (Р)	2 060 588,48	20 090 737,7	0,0074*
Суммарная стоимость лечения, (Р)	10 818 090	30 122 244,9	0,0091*
* Данные представлены как точный тест Фишера			
** Данные представлены как U-критерий Манна-Уитни			

Далее проводился анализ прямых затрат на лечение. При его выполнении был осуществлен подсчет общей стоимости пребывания 1 пациента в стационаре, включающей лекарственные препараты и расходные материалы, необходимые в качестве премедикации и подготовки пациента к оперативному пособию, лекарственные препараты и расходные материалы, используемые интраоперационно (хирургической и анестезиологической бригадами,

соответственно), лекарственные препараты и расходные материалы, используемые в послеоперационном периоде, а также стоимость койко-дня в профильном хирургическом отделении и ОРИТ и используемых компонентов крови, скорректированной на среднюю стоимость по прейскуранту цен установленному в 2019 – 2023 годах, что составило 252 877,95 Р на 1 пациента для каждой группы: суммарно на 34 пациентов в группе А 8 597 850,47 Р, в группе Б (на 39 пациентов) – 9 862 240,24 Р.

Далее подсчет осуществлялся путем сложения суммарной стоимости дозировки использованного препарата ЖК (III) со стоимостью койко-дней для 34 пациентов в группе А: 1 флакон препарата ЖК (III) 1000 мг = 4 159,1 Р (средняя стоимость с поправкой на прейскурант в текущий год), среднее количество использованного препарата ЖК (III) по результатам нашего исследования составило 1 129 мг: 4 695,62 Р на 34 пациента – 159 651,08 Р, соответственно. Таким образом, сумма затрат на лечение 34 пациентов в группе А состояла из суммарной стоимости препарата ЖК (III) и стоимости пребывания в стационаре: $159\,651,08 + 8\,597\,850,47 = 8\,757\,501,55$ Р.

Стоимость лечения ПОО в каждой группе рассчитывалась исходя из периоперационных затрат денежных средств на лекарственные препараты, расходные материалы, повторные хирургические вмешательства и анестезиологические пособия, а также стоимости пребывания пациентов в профильном отделении и ОРИТ, что составило 515 147,12 Р на 1 случай осложнения у 1 пациента и/или 2 060 588,48 для 4 пациентов, имеющих осложнения, в группе А. Далее к полученным значениям стоимости затрат на лечение были добавлены суммарные затраты на лечение осложнений и получены следующие показатели: $8\,757\,501,55 + 2\,060\,588,48 = 10\,818\,090$ Р. При делении на 34 пациентов итоговая сумма общих затрат на лечение 1 пациента в группе А составила $10\,818\,090 / 34 = 318\,179,11$ Р. Аналогичным способом были произведены расчеты для 39 пациентов группы Б – суммарная стоимость гемотрансфузий составила 169 267,2 Р. Данная сумма были добавлена к общей стоимости пребывания пациентов в стационаре и лечения пациентов, имеющих осложнения

$(515\,147,12 * 12 = 6\,181\,765,44 \text{ Р}): 169\,267,2 + 9\,862\,240,24 + 6\,181\,765,44 = 16\,044\,174,9 \text{ Р}$, в результате получена итоговая стоимость лечения 1 пациента, равная $16\,044\,174,9 / 39 = 411\,389,09 \text{ Р}$.

При сравнении затрат на лечение между двумя группами получена разница стоимости лечения 1 пациента, которая составила $411\,389,09 - 318\,179,11 = 93\,209,98 \text{ Р}$. Общая экономия на 34 пациентах: $93\,209,98 \times 34 = 3\,169\,139,644 \text{ Р}$. Данный расчет наглядно показывает статистически значимую финансовую выгоду от применения алгоритма МКП ($p = 0,0015$).

Анализ финансово-экономической составляющей затрат на лечение ПОО проводился путем вычитания процента суммарного количества ПОО из группы Б аналогичного показателя для группы А: $30,1 - 11,8 = 18,3\%$, таким образом установлено абсолютное снижение риска равное $18,3\%$. При дальнейшем расчете установлено, что число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 осложнения, составило $1 / 0,183 = 5,46$ чел.

Также был произведен расчет коэффициента приростной экономической эффективности (КПЭЭ) путем деления разницы стоимости затрат на лечение 1 пациента на показатель абсолютного снижения риска, что составило: $\text{КПЭЭ} = 93\,209,98 / 0,19 = 490\,578,84 \text{ Р}$ за 1% снижения риска (использована формула ICERs) [94].

В исследовании в том числе была произведена корректировка затрат с учетом паритета покупательской способности (ППП) согласно критериям, установленным ВОЗ. Коэффициент ППП для здравоохранения Российской Федерации в 2024 году равен $0,65$, скорректированные суммарные затраты на лечение составили для группы А: $318\,179,11 \times 0,65 = 206\,816,42 \text{ Р}$, для группы контроля Б: $411\,389,09 \times 0,65 = 267\,402,9 \text{ Р}$. Разница составила: $267\,402,9 - 206\,816,42 = 60\,586,48 \text{ Р}$, разница значений статистически значима ($p = 0,0062$) [94].

Проведенный анализ демонстрирует не только непосредственную экономическую выгоду и клиническую эффективность, но и значительные долгосрочные преимущества применения концепции МКП в группе пациентов с местнораспространенным РТК.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными мировой и отечественной литературы. Так, особенностью широко используемого в клинической практике препарата для парентеральной коррекции ЖДА – ЖК (III) – является отсутствие необходимости введения тест-дозы, хорошая переносимость, минимальный риск развития НЛР, что подтверждается результатами нашего исследования.

В нашей работе доказана клиническая эффективность применения парентеральной формы препарата ЖК (III) с целью коррекции ЖДА на дооперационном этапе – отмечены изменения целевых лабораторных показателей крови (Hb, Fe, ферритина сыворотки крови), что в свою очередь привело к статистически значимому снижению числа случаев ЖДА, в т.ч. средней степени тяжести, а также полному отсутствию случаев тяжелой степени ЖДА на момент выполнения хирургического вмешательства ($p = 0,003$).

В группе исследования, за период предоперационной подготовки (в среднем за $22,5 \pm 14,3$ дня до хирургического вмешательства) наблюдались положительные изменения показателей гемопоеза и метаболизма железа: уровень Hb крови с $91,2 \pm 10,1$ г/л в среднем повысился до 121 ± 17 г/л (на $29,8 \pm 6,9$, $p = 0,0017$). Показатели сывороточного железа увеличились в 4,6 раза – с $4,5 \pm 1,7$ мкмоль/л в среднем до $20,7 \pm 11,3$ мкмоль/л (прирост составил $16,3 \pm 9,6$ мкмоль/л, $p = 0,0013$), уровень сывороточного ферритина вырос в 7,1 раз – с $16,9 \pm 8,2$ мкг/л в среднем до $119,6 \pm 52$ мкг/л (увеличение на $102,7 \pm 43,7$ мкг/л, $p = 0,00034$), достигнув оптимальных предоперационных значений. Полученные значения демонстрируют не только статистическую ($p < 0,01$ для всех параметров), но и клиническую значимость, обеспечивая оптимальные условия для проведения хирургического вмешательства. Особенно важно отметить, что достигнутые показатели скорректированной анемии соответствуют современным российским и международным клиническим рекомендациям для предоперационной подготовки онкологических пациентов [87; 88; 106].

Продemonстрированные в исследовании сроки начала специального противоопухолевого лечения являлись оптимальными и согласуются со сроками, установленными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» [89].

Применение препарата ЖК (III) в группе А продемонстрировало значимый эффект в отношении коррекции ЖДА, так, общая частота ЖДА снизилась на 38% (со 100 до 62 случаев, $p = 0,00021$), в т.ч. отмечено абсолютное снижение частоты зарегистрированной ЖДА на 37 случаев (с 38 до 1), относительное снижение – на 97,4% ($p = 0,002$). Также отмечена тенденция к формированию более благоприятного профиля ЖДА с преобладанием легких форм – с 59 до 61 случая (+3,4%), однако данный показатель не являлся статистически значимым ($p = 0,752$). Полученные данные свидетельствуют об высокой эффективности парентерального применения ЖК (III) в отношении коррекции предоперационной ЖДА у пациентов онкологического профиля.

Показанная в нашем исследовании высокая эффективность ЖК (III) продемонстрирована и в ряде ранее проведенных исследований. Так, Abdel-Razeq Н. и соавторы установили, что парентеральное введение препаратов железа без стимуляторов эритропоэза безопасно и эффективно при лечении ЖДА у онкологических пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение. В работе были исследованы 84 взрослых пациента с немиелоидными ЗНО, получавших химиотерапию с $Hb \leq 110$ г/л и ожидаемой продолжительностью жизни > 24 недель. Средний уровень Hb исходно составлял 102 (диапазон – 83 – 110) г/л. На 12 неделе у пациентов с абсолютным ДЖ (31%) и функциональным ДЖ (28,6%) наблюдалось значительное увеличение уровня Hb (медиана прироста – 23,5 и 15 г/л, соответственно). Большая часть прироста (≥ 10 г/л) произошла уже на 3 неделе после введения ЖК (III) [95].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании Auerbach М. и соавторов были проанализированы данные 157 получающих химиотерапию пациентов с ЖДА, разделенных на группы получавших

пероральные или внутривенные формы препаратов железа, а также группу приема плацебо. В обеих группах с применением препаратов железа вне зависимости от пути введения отмечено увеличение уровня Hb крови ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. Число пациентов с гемопоэтическим ответом было выше ($p < 0,01$) в группе пациентов, получавших препараты железа внутривенно (68%), по сравнению с группой без применения препаратов железа (25%) и группой с применением пероральных форм железа (36%) [61].

В литературном обзоре 23 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных Lim J. и соавторами, включавшем хирургических пациентов с РТК, осложненным ЖДА, было проведено сравнение эффективности пероральных и внутривенных форм препаратов железа, назначенных за 14 дней до операции. Предоперационный уровень Hb крови у пациентов, которым вводили препараты железа парентерально, по сравнению с пациентами, принимавшими препараты железа внутрь, был выше (90% против 75%, $p = 0,048$). Так, внутривенное введение препаратов железа привело к значительному повышению уровня Hb в норме через 1 месяц у 60% участников по сравнению с 21% при пероральном приеме препаратов железа (ОР 2,92, 95% ДИ 1,87 – 4,58; $p < 0,0001$). Однако существенной разницы в отношении частоты хирургических осложнений и длительности пребывания в стационаре не установлено ввиду отсутствия соответствующих данных. Также в группе парентеральной коррекции ЖДА по сравнению с пациентами, принимавшими препараты железа перорально, была показана более низкая потребность в переливании компонентов крови во время адьювантной противоопухолевой лекарственной терапии (22,7% против 63,6% соответственно, $p < 0,01$) [62].

В свою очередь, Talboom K. и соавторы провели многоцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование, включив 202 пациента с колоректальным раком, проходивших подготовку к операции с помощью парентерального или перорального приема препаратов железа. Лечение ЖДА начинали в среднем за 14 дней (ИКР 11 – 22) до операции для внутривенного введения препаратов железа и за 19 дней (ИКР 13 – 27) до операции для

перорального введения препаратов железа. Доля пациентов с нормализованным уровнем Hb значительно увеличилась в группе внутривенного лечения (ОР 2,92, 95% ДИ 1,87 – 4,58; $p < 0,0001$). У 14 (13%) пациентов при приеме препаратов железа перорально было отмечено потемнение стула, других НЛР в обеих группах отмечено не было. При анализе непосредственных результатов было отмечено, что наиболее серьезными ПОО являлись несостоятельность межкишечного анастомоза (11 (5%) из 202), аспирационная пневмония (5 (2%) из 202) и абсцесс брюшной полости (5 (2%) из 202) [96].

Также необходимо отметить результаты одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Laso-Morales М. и соавторами, с участием пациентов, перенесших плановое хирургическое вмешательство по поводу РТК. Было установлено, что применение ЖК (III) внутривенно приводило к статистически значимому приросту уровня Hb крови на 25 г/л (95 % ДИ 2,1 – 2,9; $p < 0,05$). Частота развития ИОХВ была ниже при парентеральной коррекции ЖДА по сравнению с пероральной коррекцией ЖДА (9,8 % против 37,2 % соответственно), что прекрасно согласуется с полученными нами данными [97].

Наконец, крупное ретроспективное исследование проводилось Yeung I. и соавторами в онкологическом центре в Гонконге с января 2019 по август 2023 года. В исследование было включено 283 пациента, которым проводилась парентеральная коррекция ЖДА препаратами железа. Средний уровень Hb увеличился с 76 г/л до 88 г/л и 93 г/л на 28-й и 60-й дни, соответственно ($p < 0,001$). Среднее количество гемотрансфузий снизилось на 55% ($p = 0,01$). Среди 164 (58%) пациентов, получавших симптоматическое лечение, уровень Hb увеличился с 73 г/л до 83 г/л на 28-й день ($p < 0,001$), при этом количество переливаний компонентов крови снизилось на 62% ($p = 0,04$). Побочные реакции наблюдались у 4 пациентов (1,1 %), ни одна из них не привела к серьезным последствиям, что также подтверждает наше мнение о безопасности предоперационной коррекции анемии с помощью ЖК (III) [98].

Проведенный нами анализ выявил значительное снижение частоты периоперационных гемотрансфузий в группе исследования по сравнению с контрольной группой: переливания компонентов крови потребовались лишь 4 пациентам (исследование) против 31 пациента (контроль), такие результаты оказались статистически значимыми ($p = 0,0009$). При этом в контрольной группе трансфузия аллогенных компонентов крови, выполненная 21 пациенту, не привела к клинически значимому росту уровня Hb: средний прирост составил всего $3,91 \pm 7,01$ г/л (с $97,8 \pm 13,4$ г/л до $100,83 \pm 6,76$ г/л, $p = 0,426$) – что обусловлено существующими клиническими рекомендациями, не предполагающими выполнение гемотрансфузии при легкой и даже средней степени анемии. В целом, полученные в контрольной группе результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности гемотрансфузий для коррекции анемии в предоперационном периоде.

Отдельно изучалась необходимость добавления к терапии препаратами железа эритропоез-стимулирующих препаратов (ЭСП): Steinmetz T. и соавторы в рамках ретроспективного исследования отметили у 639 пациентов сопоставимую эффективность изолированного и в комбинации с ЭСП применения ЖК (III): через 5 недель лечения уровень Hb крови в обеих группах повысился на 11 – 12 г/л [99].

По данным отечественного исследования Владимировой Л.Ю. и соавторов при применении ЭСП для коррекции анемии у пациентов с солидными опухолями во время противоопухолевой лекарственной терапии повышение уровня Hb крови на 20 г/л и более выявлено у 76,1% пациентов из 184, а полная коррекция анемии достигнута у 66,3% [100].

Возможность ЭСП минимизировать количество осуществляемых гемотрансфузий также была описана в исследовании Koh J. и соавторами, в ходе которого оценивалась эффективность ЭСП, назначаемых при Hb ≤ 100 г/л у пациентов с анемией и различными ЗНО. Показано, что у большего числа пациентов, получавших ЭСП, уровень Hb повышался на ≥ 20 г/л (ОР 2,91, 95% ДИ 2,09 – 4,06), при меньшем количестве осуществляемых гемотрансфузий (ОР 0,58; 95% ДИ 0,44 – 0,77) [101].

В тоже время, использование ЭСП повышает риски развития ВТЭО и прогрессирования онкологического процесса, также данные мета-анализов показали негативное влияние ЭСП на показатели ОВ, таким образом, вышеописанные факторы позволяют лишь ограниченно использовать данную группу препаратов в онкохирургической практике. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов, получавших эпоэтин-бета было отмечено, что БРВ была ниже при применении эпоэтин-бета, чем при применении плацебо (ОР 1,62, 95% ДИ 1,22 – 2,14; $p = 0,0008$). Для прогрессирования ОР составил 1,69 (1,16 – 2,47; $p = 0,007$), а для выживаемости – 1,39 (1,05 – 1,84; $p = 0,02$) [112]. Также в Кокрейновском обзоре рандомизированных клинических исследований, было установлено, что у пациентов, получавших ЭСП, риск ВТЭО был выше, чем у группы пациентов без приема ЭСП (ОР 1,52, 95 % ДИ 1,34 – 1,74; 57 исследований, число пациентов = 15 498) [113].

Недостаточная эффективность гемотрансфузий как метода коррекции ЖДА в онкохирургической практике, ярко продемонстрированная в проведенном нами исследовании, соответствует результатам других отечественных работ. Так, в 2023 году в России было проведен анализ результатов лечения 125 пациенток онкогинекологического профиля с ЖДА в анамнезе, при этом 85 из них до операции получали терапию препаратами железа, 40 – гемотрансфузии. Авторами было отмечено, что терапия препаратами железа не сопровождалась развитием побочных эффектов. Медиана времени от хирургического до начала других видов лечения (лучевая терапия, противоопухолевая лекарственная терапия) в 1 – й группе была меньше и составила 19 дней, во 2 – й группе – 26 дней ($p = 0,0021$). Было отмечено, что медикаментозная коррекция не только эффективнее при оценке уровня Hb крови через 3 – 4 недели после начала терапии, но и экономически более целесообразна [73; 74].

Схожие данные получены в работе Алборова А. Э. и соавторов, в которую были включены 90 пациентов метастатическим поражением печени на фоне РТК. В контрольную группу были включены пациенты, которым ЖДА корригировали

с помощью парентерального применения препаратов железа, в группу сравнения – пациенты, которым проводили гемотранфузионную коррекцию анемии. Внутривенное введение препаратов железа не уступало по приросту уровня Hb крови гемотранфузии: уровень Hb крови повысился с $87,6 \pm 1,0$ до $108 \pm 0,9$ г/л при применении препаратов железа ($p < 0,01$) и с $86,7 \pm 0,9$ до $114,6 \pm 0,6$ г/л при трансфузии эритроцитов ($p < 0,01$) [102].

Neef V. и соавторы подчеркивают, что своевременная коррекция ЖДА препаратами железа может снизить потребность в гемотранфузиях на 30 – 50% [103].

Мета-анализ 17 исследований, в которых приняли участие 235 779 пациентов хирургического профиля (100 886 пациентов из группы до внедрения МКП и 134 893 пациента из группы с внедрением МКП)), также показал, что мультимодальная программа МКП, включающая предоперационную коррекцию анемии препаратами железа, снижает частоту гемотранфузий на 39% (ОР 0,6, 95% ДИ 0,55 – 0,68, $p < 0,00001$), а именно на 0,43 единицы компонентов эритроцитов на 1 пациента (средняя разница -0,43, 95% ДИ от -0,54 до -0,31; $p < 0,00001$), продолжительность пребывания пациентов в стационаре (средняя разница -0,45, 95% ДИ от -0,65 до -0,25, $p < 0,00001$), общее числа ПОО (ОР 0,8, 95% ДИ 0,74 – 0,88; $p < 0,00001$) и уровень смертности (ОР 0,89, 95% ДИ 0,80 – 0,98; $p = 0,02$) [104].

Схожие результаты были получены в систематическом обзоре и метаанализе влияния предоперационного внутривенного лечения препаратами железа у хирургической группы пациентов с РТК в исследовании Lederhuber H. и соавторов [110]. Установлено, что предоперационное парентеральное введение препаратов железа снижало частоту осуществляемых переливаний крови (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,41 – 0,93; $p = 0,03$) и увеличивало уровень Hb крови на дооперационном этапе (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,08 – 0,96; $p = 0,03$). В то же время существенного влияния на смертность, продолжительность пребывания в стационаре или ПОО выявлено не было.

В нашем исследовании было показано, что сам факт осуществленного переливания компонентов крови (при среднем значении объема 1 дозы

эритроцитарной взвеси 244,7 мл) являлся предиктором развития ПОО для групп исследования и контроля (ОШ = 4,26, 95% ДИ 2 – 9,22; $p = 0,0002$).

В многоцентровом наблюдательном исследовании Munoz M. и соавторов были получены данные о том, что периоперационные гемотрансфузии являются независимым предиктором неблагоприятного исхода лечения РТК, способствуя повышению частоты ПОО, летальных исходов и длительности пребывания в стационаре (+ 1,9 дня, 95% ДИ: 1,2 – 2,6) [71; 72].

Гемотрансфузии по данным Pang Q. и соавторов снижали ОВ (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,24 – 0,41; $p < 0,001$) и ОВк (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,21 – 0,47; $p < 0,001$), а также повышали частоту ПОО (инфекционных, со стороны дыхательной и сердечно сосудистой систем, а также ИОХВ) (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56 – 2,28; $p < 0,001$) [15].

В работе Acheson A. и соавторов проведен анализ 20 795 пациентов с РТК 58,8% из которых осуществляли гемотрансфузии. Проводимые гемотрансфузии, как и по результатам выполненного нами исследования, были связаны с увеличением частоты развития ИОХВ (95% ДИ 2,05 – 5,20, $p < 0,001$) [57].

Drabinski T. и соавторы в своем исследовании провели анализ влияния двух факторов риска – ЖДА и гемотрансфузий – на течение послеоперационного периода в плановой хирургии среди 29 170 пациентов. Было установлено, что среди пациентов, которым во время операции была проведена трансфузия аллогенных эритроцитов, риск летального исхода был в 24,6 раза выше, чем у пациентов без осуществления переливания крови (ОР 24,6, 95% ДИ 24,1 – 25,1). Также отмечено, что у пациентов с наличием ЖДА был повышен риск гемотрансфузии во время операции (ОР 5,031, 95% ДИ 4,928 – 5,136) и выше риск летального исхода (ОР 3,630, 95% ДИ 3,401 – 3,874) по сравнению с пациентами без ЖДА. Средняя стоимость лечения в исследовании составила 7 883 € для пациентов без факта осуществления переливания компонентов крови, 21 744 € для пациентов с осуществленной гемотрансфузией [105].

Высокая эффективность коррекции ЖДА при помощи внутривенного применения препарата ЖК (III) имеет большое клиническое значение, поскольку

наличие анемии и ИОК даже легких степеней в «не сердечно-сосудистой» хирургии является независимым предиктором 30-дневной послеоперационной летальности (ОШ 1,42, 95 % ДИ 1,31 – 1,54), а также достоверно связано с худшей ОВ (ОР 1,56; 95 % ДИ 1,30 – 1,88; $p < 0,001$) и с более низкой БРВ (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,11 – 1,61; $p = 0,002$) [9].

Низкий порог интраоперационной кровопотери, оказывающей влияние на послеоперационные результаты, продемонстрирован, например, в работе Shibutani M. и соавторов: проведенный ROC-анализ позволил разделить пациентов на группы с высокой ($n = 66$, > 100 мл) и низкой интраоперационной кровопотерей ($n = 211$, < 100 мл), при этом частота развития осложнений была значимо ниже во второй группе ($p = 0,0293$) [42].

Проведенный нами регрессионный анализ позволил установить критические пороговые значения факторов, ассоциированных с развитием ПОО в исследуемых группах. Полученные данные демонстрируют, что как длительность хирургического вмешательства (более 262 минут, $p = 0,0053$), так и наличие предоперационной анемии (Hb менее 113 г/л, $p = 0,0015$) являлись независимыми предикторами развития неблагоприятных послеоперационных исходов.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали значимое снижение частоты ПОО в группе исследования – общее количество ПОО уменьшилось в 2,7 раза (15 случаев против 42 в группе контроля, $p = 0,0064$). Следует отметить, что группа Б имела достоверно более высокие риски ПОО (ОШ = 2,705, 95% ДИ 1,212 – 6,315). Абсолютный риск был выше на 27,5%. Анализ структуры ПОО выявил статистически значимое снижение числа ИОХВ и несостоятельности межкишечных анастомозов (0 против 7, $p = 0,00076$). Снижение частоты ИОХВ составило 81% (за счет нагноений / гематом / эвентраций послеоперационных ран – 3 против 16 ($p = 0,012$)). Полученные данные свидетельствуют о том, что применяемая в группе А методика МКП обеспечила клинически значимое снижение числа тяжелых хирургических осложнений, преимущественно инфекционного характера.

При проведении многофакторной логистической регрессии в отношении вероятности развития ПОО отмечена протективная роль применения методик МКП, достоверно снижающих вероятность возникновения ПОО (ОШ 0,37, 95% ДИ 0,19 – 0,68, $p = 0,001$). Схожие данные были получены в одноцентровом ретроспективном исследовании Wilson M. и соавторов [38]. Было установлено, что ДЖ может повышать вероятность развития ПОО и, соответственно, длительность пребывания пациентов в стационаре (ОШ 1,84; $p = 0,07$).

Результаты анализа показателей ОВ в проведенном нами исследовании выявили следующие значимые закономерности: группа Б продемонстрировала в 3,6 раза более высокий риск летального исхода по сравнению с группой А (ОР = 3,61, 95% ДИ 1,344 – 9,694; $p = 0,0109$), единственным независимым фактором, значимо влияющим на ОВ, оказалось наличие ПОО (ОР = 3,351, 95% ДИ 1,643 – 6,834; $p = 0,0009$), повышающих риск смерти в 3,4 раза. Это делает роль технологии МКП как метода профилактики осложнений в хирургии РТК особенно весомой.

Проведенное нами исследование определило пороговые значения факторов, ассоциированных с развитием ПОО в обеих группах. Выявлено, что длительность операции, превышающая 262 минуты, увеличивала риск неблагоприятных исходов со статистической значимостью $p = 0,0053$, как и переливание 1 дозы эритроцитарной взвеси средним объемом 244,7 мл ($p = 0,0002$). Было определено, что уровень Hb крови являлся значимым фактором риска развития ПОО (ОШ = 0,88, 95% ДИ 0,81 – 0,97; $p = 0,008$). Также рассчитано пороговое значение в отношении уровня Hb: снижение уровня Hb до операции ниже 113 г/л коррелировало с повышением частоты развития ПОО (ОШ 0,959, 95% ДИ 0,932 – 0,982, $p = 0,0015$).

В то же время, нам не удалось установить влияния большой ИОК на отдаленную выживаемость пациентов, что, вероятно, обусловлено недостаточной мощностью исследования. Однако проведенный мета-анализ Wei Z. и соавторов с включением 7 исследований (суммарно 1540 пациентов с РТК), сообщает что пациенты с меньшей ИОК имеют лучшие показатели ОВ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,17 – 1,8; $p = 0,0007$) и БРВ (ОР 1,76, 95% ДИ 1,40 – 2,21; $p < 0,00001$) [107].

При проведении анализа влияния ИОК и гемотрансфузий на непосредственные и отдаленные результаты у 4250 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РТК, Kang В. и соавторами было установлено, что в группе пациентов с большей ИОК отмечалось более длительное время операции, большее число ПОО и большая длительность пребывания пациентов в стационаре ($p < 0,01$). Более высокие показатели ИОК (ОР 1,352, 95% ДИ 1,142 – 1,601, $p < 0,01$) и частоты переливания компонентов крови (ОР 1,487, 95% ДИ 1,011 – 2,188, $p = 0,044$) были независимыми прогностическими факторами в отношении ОВ, также более высокий показатель ИОК (ОР = 1,338, 95% ДИ = 1,150 – 1,558) был независимым фактором, влияющим на БРВ [108].

Анализ медианы общей продолжительности пребывания пациентов в стационаре проведенный нами в исследовании опеределил разницу 9 койко-дней против 12, ($p = 0,0011$), при применении методик МКП. Схожие результаты показаны в исследовании Монсиг А. и соавторов, которые обобщили результаты 6 исследований, посвященных влиянию послеоперационной ЖДА на результаты хирургического лечения РТК. Авторы подтвердили, что наличие ЖДА после хирургического этапа лечения по поводу РТК (62 – 87 % по данным включенных в обзор исследований) приводило к статистически значимому повышению частоты гемотрансфузий и к увеличению продолжительности пребывания в стационаре ($p < 0,05$) [109].

Влияние терапии препаратами железа на продолжительность госпитализации изучена Jahangirifard А. и соавторами – среди 64 кардиохирургических пациентов 16 (25 %) получали внутривенное введение препаратов железа, остальным 48 (75 %) коррекция ЖДА не проводилась. Продолжительность госпитализации была статистически значимо выше в группе пациентов, не получавших внутривенное введение препаратов железа ($p = 0,023$) [110]. Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 2219 пациентов оперированных по поводу заболеваний различных отделов ЖКТ также показал статистически значимое снижение длительности пребывания пациентов в стационаре и числа

хирургических осложнений при использовании парентеральных препаратов железа [111].

В результате проведенного анализа финансово-экономической составляющей было установлено, что различие по объему затрат на лечение 1 пациента между группой исследования и контроля составила 93 209,98 Р ($p = 0,00612$). Полученные данные дополняют и расширяют результаты ранее проведенного в отечественной практике исследования, которое показало различие в стоимости коррекции анемии с помощью ЖК (III) и гемотрансфузии 8 912,44 Р на одного пациента в пользу препарата железа [73; 74].

Таким образом, внутривенное введение препарата ЖК (III) у пациентов, с ЖДА на фоне местнораспространенного РТК II – III стадий, позволяет добиться статистически значимого повышения уровня Hb, Fe и СФ крови до начала специального противоопухолевого лечения на амбулаторном этапе, а также значительно снизить число пациентов с ЖДА тяжелой и средней степеней, что также было доказано в проведенных нами исследованиях [114; 115]. Применение концепции МКП при лечении РТК II – III стадий позволило значимо снизить частоту периоперационных гемотрансфузий и развития ПОО, а также добиться сокращения длительности пребывания пациентов в стационаре и, таким образом, улучшить финансово-экономические показатели лечения в целом, что также было подтверждено в опубликованных нами работах [116; 117].

ВЫВОДЫ

1. При раке толстой кишки, осложненном железодефицитной анемией, применение карбоксимальтозата железа (III) на амбулаторном этапе позволяет достичь статистически значимого повышения уровня Hb крови к моменту госпитализации на $29,8 \pm 6,9$ г/л ($p = 0,0017$), уровня Fe сыворотки крови на $16,3 \pm 9,6$ мкмоль/л ($p = 0,00013$), уровня ферритина сыворотки крови на $102,7 \pm 43,7$ мкг/л ($p = 0,00034$), а также уменьшить общее число пациентов с анемией (в т.ч. средней и тяжелой степеней ($p = 0,003$)) к моменту операции на 38% ($p = 0,00021$) по сравнению с методом предоперационной гемотрансфузии.

2. Переливание эритроцитарной взвеси (1 доза = 244,7 мл) является предиктором развития послеоперационных осложнений (ОШ = 4,26, 95% ДИ 2 – 9,22; $p = 0,0002$), как и низкие показатели Hb крови (пороговое значение ниже 113 г/л) (ОШ = 0,88, 95% ДИ 0,81 – 0,97; $p = 0,008$), в то время как применение технологии менеджмента крови пациента способствует снижению частоты периоперационных гемотрансфузий в 7,7 раз (4 против 31, $p = 0,0009$) и числа послеоперационных осложнений в 2,7 раз (ОШ = 2,705, 95% ДИ 1,212 – 6,315, $p = 0,017$), а также сокращению общей длительности пребывания пациентов в стационаре (медиана (Q1; Q3) 9 (8; 11) против 12 (9; 16,25) койко-дней, $p = 0,0011$).

3. Применение менеджмента крови пациента позволяет в 2,2 раза снизить вероятность прогрессирования / рецидива онкологического процесса (ОР = 2,223, 95% ДИ 0,992 – 5,025, $p = 0,0421$), уменьшить риск летального исхода от любых причин в 3,6 раза (ОР = 3,61, 95% ДИ 1,344 – 9,694, $p = 0,0109$) и риск смерти от прогрессирования рака в 7,3 раза (ОР = 7,289, 95% ДИ 1,436 – 36,988, $p = 0,0165$).

4. Применение менеджмента крови пациента несмотря на широкое использование карбоксимальтозата железа (III) на амбулаторном этапе приводит к снижению затрат на лечение 1 пациента 93 209,98 Р ($p = 0,00612$), что обусловлено снижением числа послеоперационных осложнений, периоперационных гемотрансфузий и суммарной продолжительности пребывания пациентов в стационаре в койко-днях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Концепция менеджмента крови, включающая оптимизацию исходного состояния пациента с точки зрения наличия анемии и коагулопатии, минимизацию интраоперационной кровопотери и потери крови при диагностических манипуляциях, а также ограничение показаний к проведению гемотрансфузий, рекомендуется для использования в клинической практике в рамках периоперационного ведения пациентов при планировании хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий.

2. Наиболее безопасным и клинически эффективным вариантом коррекции железодефицитной анемии на дооперационном этапе при раке толстой кишки II – III стадий является парентеральное применение железа карбоксимальтозата (III) не менее чем за 14 суток до хирургического вмешательства.

3. Для обеспечения оптимальных результатов планового хирургического лечения у пациентов с местнораспространенным раком толстой кишки, осложненным анемическим синдромом, рекомендуется корректировать уровень гемоглобина крови до достижения порогового значения 113 г/л, даже при риске минимальной кровопотери.

4. Необходима максимально строгая оценка показаний к периоперационной гемотрансфузии вплоть до полного отказа от их выполнения у гемодинамически стабильных пациентов с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения рака толстой кишки II – III стадий, а также экономической нагрузки на систему здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское анестезиологическое общество

Hb (Hemoglobin) – гемоглобин

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДЖ – дефицит железа

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела

ИОК – интраоперационная кровопотеря

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

КПЭЭ – коэффициент приростной экономической эффективности

КТ – компьютерная томография

ЛГЭ – левосторонняя гемиколэктомия

ЛЭК – локальный этический комитет

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НТЖ – насыщение трансферрина железом

МЛР – многофакторная логистическая регрессия

МНОАР – Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОВк – общая выживаемость канцерспецифическая

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПГЭ – правосторонняя гемиколэктомия

ПОО – послеоперационные осложнения

ППП – паритет покупательской способности

ПРПК – передняя резекция прямой кишки

РСК – резекция сигмовидной кишки

РТК – рак толстой кишки

СФ – сывороточный ферритин

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФР – фактор риска

ФКС – фиброколоноскопия

ЦНС – центральная-нервная система

ЭСП – эритропоз-стимулирующие препараты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229 – 263. – doi:10.3322/caac.21834.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
3. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 / K.D. Miller, L. Nogueira, T. Devasia [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2022. – Vol. 72. – P. 409 – 436. – doi:10.3322/caac.21731.
4. Impact of postoperative complications on long-term survival following surgery for T4 colorectal cancer / M. Osseis, F. Esposito, C. Lim [et al.] // *BMC Surg.* – 2018. – Vol. 18. – P. 87. – doi:10.1186/s12893-018-0419-y.
5. Mortality and morbidity after colorectal cancer resection surgery in elderly patients: a retrospective population-based study in Sweden / M. Normann, N. Ekerstad, E. Angenete [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 22. – P. 23. – doi:10.1186/s12957-024-03316-6.
6. 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, № 15. – P. 2293 – 2306. – doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019.
7. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice / J. de Castro, P. Gascón, A. Casas [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 823 – 828. – doi:10.1007/s12094-013-1155-5.
8. 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, № 9800. – P. 1396 – 1407. – doi:10.1016/S0140-6736(11)61381-0.

9. Operative blood loss adversely affects short and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: results of a systematic review and meta-analysis / C. Simillis, M. Charalambides, A. Mavrou [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2023. – Vol. 27, № 3. – P. 189 – 208. – doi:10.1007/s10151-022-02701-1.

10. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer / A. Amato, M. Pescatori // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 2006, № 1. – P. CD005033. – doi:10.1002/14651858.CD005033.pub2.

11. Patient blood management in oncology in the Russian Federation: Resolution to improve oncology care / A. Hofmann, M. Aapro, T.A. Fedorova [et al.] // *J Cancer Policy.* – 2022. – Vol. 31. – P. 100315. – doi:10.1016/j.jcpo.2021.100315.

12. Patient blood management is a win-win: a wake-up call / D.R. Spahn, O.M. Theusinger, A. Hofmann // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 108, № 6. – P. 889 – 892. – doi:10.1093/bja/aes16.

13. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? / S.W. Leichtle, N.J. Mouawad, R. Lampman [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2011. – Vol. 212, № 2. – P. 187 – 194. – doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.013.

14. Predictors of major complications after elective abdominal surgery in cancer patients / C.M. Simoes, M.J.C. Carmona, L.A. Hajjar [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 18. – P. 49. – doi:10.1186/s12871-018-0516-6.

15. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis / Q.Y. Pang, R. An, H.L. Liu // *World J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 7. – doi:10.1186/s12957-018-1551-y.

16. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM / Ч. Виттекинд, М.К. Господорович, Л.Х. Собин (ред.) ; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. – М. : Логосфера, 2018. – 304 с. – ISBN 978-5-98657-060-2.

17. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality / M. Arnold, M.S. Sierra, M. Laversanne [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 683 – 691. – doi:10.1136/gutjnl-2015-310912.

18. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 7, № 7. – P. 627 – 647. – doi:10.1016/S2468-1253(22)00044-9.

19. Colorectal cancer / H. Brenner, M. Kloor, C.P. Pox // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9927. – P. 1490–1502. – doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9.

20. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study / S. Benitez Majano, C. Di Girolamo, B. Rachet [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 74–87. – doi:10.1016/S1470-2045(18)30646-6.

21. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973–2013 varying) – Linked To County Attributes – Total U.S., 1969 – 2014 Counties. – National Cancer Institute, 2016.

22. Mortality and complication management after surgery for colorectal cancer depending on the DKG minimum amounts for hospital volume / J. Diers, P. Baum, H. Matthes [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 850 – 857. – doi:10.1016/j.ejso.2020.09.024.

23. A randomized phase III trial of complete mesocolic excision compared with conventional surgery for right colon cancer: interim analysis of a nationwide multicenter study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network (CoME-in trial) / M. Degiuli, A.H. Aguilar, M. Solej [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 1671–1680. – doi:10.1245/s10434-023-14664-0.

24. Осложнения и летальность от радикальных хирургических вмешательств в лечении больных раком ободочной кишки / М.П. Саламахин, О.В. Леонов, Т.С. Дергачева [и др.] // *Хирургия и онкология.* – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 52 – 58. – doi:10.17650/2949-5857-2024-14-3-52-58.

25. Интраоперационная флуоресцентная ангиография как независимый фактор несостоятельности анастомоза и номограмма для прогнозирования

несостоятельности колоректальных анастомозов / М. Алексеев, Е. Рыбаков, Е. Хомякова [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 38, № 5. – С. 380 – 386.

26. Предикторы осложненного течения периоперационного периода у больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода / Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, Н.И. Веркин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 10. – С. 77 – 85. – doi:10.31146/1682-8658-ecg-206-10-77-85.

27. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1 // World Health Organization. – URL : <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. – Текст: электронный.

28. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review / L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, P. Cacoub // Am J Clin Nutr. – 2015. – Vol. 102, № 5. – P. 1585–1594. – doi:10.3945/ajcn.114.103366.

29. Диагностика и лечение периоперационной анемии и дефицита железа у хирургических пациентов: методическое руководство / Коллектив авторов; под ред. акад. РАН В.Н. Серова. – Чебоксары : ИД «Среда», 2021. – 60 с.

30. How we diagnose and treat iron deficiency anemia / M. Auerbach, J.W. Adamson // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 31 – 38. – doi:10.1002/ajh.24201.

31. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации / Национальное гематологическое общество, Минздрав РФ. – Москва, 2023. – 48 с.

32. Response: Impact and outcomes of postoperative anaemia in colorectal cancer patients: a systematic review / J.L. Froud, A.T. Poacher, T.M. Whittaker [et al.] // Colorectal Dis. – 2021. – Vol. 23. – P. 2478.

33. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery / J.A. García-Erce, M. Muñoz, M.J. Laso-Morales [et al.] // Anaesthesia. – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 826 – 834. – doi:10.1111/anae.13840.

34. Association of preoperative anemia and perioperative allogeneic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer /

H.Y. Kwon, B.R. Kim, Y.W. Kim // *Curr Oncol.* – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 357 – 366. – doi:10.3747/co.26.4983.

35. The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer / R. Tokunaga, S. Nakagawa, Y. Miyamoto [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 100 – 109. – doi:10.1111/codi.14425.

36. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer – a Swedish cohort study / M. Morner, G. Edgren, A. Martling [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 223 – 232. – doi:10.1007/s00384-016-2678-3.

37. Prediction of outcome after curative surgery for colorectal cancer: preoperative haemoglobin, CRP and albumin / M. Egenvall, M. Morner, A. Martling [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 26 – 34. – doi:10.1111/codi.13807.

38. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment / M.J. Wilson, J.W.T. Dekker, J.J. Harlaar [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 1617 – 1624. – doi:10.1007/s00384-017-2898-1.

39. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery / A.J. Fowler, T. Ahmad, M.K. Phull [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 11. – P. 1314 – 1324. – doi:10.1002/bjs.9861.

40. Частота железодефицитной анемии у пациентов с метастатическим колоректальным раком / А.С. Жабина, Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2022. – Т. 50, № 1. – С. 65 – 70. – doi:10.18786/2072-0505-2022-50-010.

41. Прогнозирование несостоятельности толстокишечных анастомозов при резекции левых отделов ободочной и прямой кишок / Ш.О. Дарбишгаджиев, Д.В. Вихрев, А.А. Баулин [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 382 – 386. – doi:10.14300/mnnc.2021.16091.

42. The impact of intraoperative blood loss on the survival after laparoscopic surgery for colorectal cancer / M. Shibutani, K. Maeda, S. Kashiwagi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2021. – Vol. 41, № 9. – P. 4529 – 4534. – doi:10.21873/anticanres.15264.

43. Impact of intraoperative blood loss on the survival of patients with stage II/III colorectal cancer: a multicenter retrospective study / H. Tamagawa, M. Numata, T. Aoyama [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 3483 – 3488. – doi:10.21873/invivo.12649.

44. Impact of intraoperative blood loss on morbidity and survival after radical surgery for colorectal cancer patients aged 80 years or older / R. Okamura, K. Hida, S. Hasegawa [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 327 – 334. – doi:10.1007/s00384-015-2405-5.

45. Effect of intraoperative blood loss on postoperative complications and prognosis of patients with colorectal cancer: a meta-analysis / Z.W. Li, X.P. Shu, Z.L. Wen [et al.] // *Biomed Rep*. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 22. – doi:10.3892/br.2023.1710.

46. The effect of the intraoperative blood loss and intraoperative blood transfusion on the short-term outcomes and prognosis of colorectal cancer: a propensity score matching analysis / B. Kang, X.Y. Liu, Z.W. Li [et al.] // *Front Surg*. – 2022. – Vol. 9. – P. 837545. – doi:10.3389/fsurg.2022.837545.

47. A systematic review of the literature assessing operative blood loss and postoperative outcomes after colorectal surgery / M. Charalambides, A. Mavrou, T. Jennings [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 47 – 69. – doi:10.1007/s00384-021-04015-4.

48. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов / Е.В. Григорьев, К.М. Лебединский, А.В. Щеголев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – № 1. – С. 5 – 24. – doi:10.17116/anaesthesiology20200115.

49. Transfusion-related immunomodulation and cancer / H. Goubran, D. Sheridan, J. Radosevic [et al.] // *Transfus Apher Sci*. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 336 – 340. – doi:10.1016/j.transci.2017.05.019.

50. Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome / H.A. Goubran, M. Elemary, M. Radosevich [et al.] // *Cancer Growth Metastasis*. – 2016. – Vol. 9. – P. 1 – 8. – doi:10.4137/CGM.S32797.

51. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room / V.A. Ferraris, D.L. Davenport, S.P. Saha [et al.] // *Arch Surg.* – 2012. – Vol. 147, № 1. – P. 49–55. – doi:10.1001/archsurg.2011.790.

52. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial / T. Richards, R. Ravishankar, B. Clevenger [et al.] // *The Lancet.* – 2021. – T. 396, № 10259. – P. 1353 – 1361. – doi:10.1016/S0140-6736(20)31539-7.

53. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer / O.R. Busch, W.C. Hop, M.A. Hoynck van Papendrecht [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 328, № 19. – P. 1372 – 1376. – doi:10.1056/NEJM199305133281902.

54. Impact of blood transfusions on recurrence and survival after rectal cancer surgery / M. Jagoditsch, P. Pozgainer, A. Klingler [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2006. – Vol. 49, № 8. – P. 1116 – 1130. – doi:10.1007/s10350-006-0573-7.

55. An analysis on the effect of blood transfusion on recurrence and survival in patients undergoing extended lymphadenectomy for colorectal cancer / W.H. Steup, K. Hojo, Y. Moriya [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 253 – 259.

56. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer: long-term results of a randomized controlled trial / J.J. Harlaar, M.P. Gosselink, W.C. Hop [et al.] // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 256, № 5. – P. 681 – 687. – doi:10.1097/SLA.0b013e318271cedf.

57. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis / A.G. Acheson, M.J. Brookes, D.R. Spahn // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 256, № 2. – P. 235 – 244. – doi:10.1097/SLA.0b013e31825b35d5.

58. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови / Б.А. Аксельрод, Е.Н. Балашова, А.Е. Баутин [и др.] // *Гематология и трансфузиология.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 372 – 435. – doi:10.25837/HAT.2019.62.39.006.

59. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / M. Aapro, Y. Beguin, C. Bokemeyer [et al.] // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 96 – 110. – doi:10.1093/annonc/mdx758.

60. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines // European Medicines Agency. – URL : https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/newsdetail_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. – Текст : электронный.

61. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial / M. Auerbach, H. Ballard, J.R. Trout [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1301 – 1307. – doi:10.1200/JCO.2004.08.119.

62. Intravenous Iron Therapy to Treat Anemia in Oncology: A Mapping Review of Randomized Controlled Trials / J. Lim, M. Auerbach, B. MacLean [et al.] // *Curr Oncol.* – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 7836 – 7851. – doi:10.3390/curroncol30090569.

63. 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.] // *British Journal of Surgery.* 2017. T. 104, № 3. – C. 214 – 221. – doi: 10.1002/bjs.10328.

64. Iron therapy for preoperative anaemia / N. Oliver, B.D. Keeler, A. Mishra [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2019. – Issue 12. – Art. No.: CD011588. – doi: 10.1002/14651858.CD011588.pub3.

65. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement / J. Cuenca, J.A. García-Erce, F. Martínez [et al.] // *Int J Surg.* – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 89 – 94. – doi:10.1016/j.ijsu.2006.02.003.

66. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery – a prospective, randomised, controlled trial / P.G. Lidder, G. Sanders, E. Whitehead [et al.] // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2007. – Vol. 89, № 4. – P. 418 – 421. – doi:10.1308/003588407X183364.

67. 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, № 3. – P. 543 – 551. – doi:10.1007/s00384-015-2461-x.

68. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery / M. Okuyama, K. Ikeda, T. Shibata [et al.] // *Surg Today*. – 2005. – Vol. 35, № 1. – P. 36 – 40. – doi:10.1007/s00595-004-2888-0.

69. Модельная оценка социально-экономического эффекта от внедрения мероприятий менеджмента крови пациентов для коррекции предоперационного дефицита железа/железодефицитной анемии при колоректальном раке / А.В. Веселов, В.Н. Кашников, Е.О. Курилович [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 6–14.

70. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice / S. Bhandari // *The Clin Risk Manag*. – 2011. – Vol. 7. – P. 501 – 509. – doi:10.2147/TCRM.S25882.

71. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload / M. Munoz, J.A. García-Erce, A.F. Remacha // *J Clin Pathol*. – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 287 – 296. – doi:10.1136/jcp.2010.086769.

72. Cost of post-operative intravenous iron therapy: a retrospective, matched cohort study / M. Munoz, S. Gómez-Ramirez, E. Martin-Montanez [et al.] // *Blood Transfus*. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 40 – 49. – doi:10.2450/2013.0088-13.

73. Анализ экономической эффективности терапии железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями / В.В. Саевец, А.П. Алексеева, А.В. Таратонов [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 59 – 63.

74. Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией / В.В. Саевец, А.Ю. Шаманова // *Современная онкология*. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 373 – 377. – doi:10.26442/18151434.2023.3.202442.

75. Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации. Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным / А. Хофманн, М. Аапро, Т.А. Федорова [и др.] // *Современная онкология*. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 59 – 78. – doi:10.26442/18151434.2020.3.200340.

76. Менеджмент крови пациента. Краткое руководство для врачей / Т.А. Федорова, С.В. Павлович, О.В. Рогачевский [и др.]. – Москва, 2021. – 13 с.

77. Sixty-third world health assembly resolution 63.12 // World Health Organization. – 2010. – URL: [https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-\(wha63.12\)](https://www.who.int/publications/i/item/availability-safety-and-quality-of-blood-products-(wha63.12)). – Текст : электронный.

78. Patient blood management guidelines. Module 1. Critical bleeding. Massive blood transfusion. – Canberra: Australian National blood authority, 2011. – 104 p.

79. Patient blood management equals patient safety / K. Zacharowski, D.R. Spahn // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 159 – 169. – doi:10.1016/j.bpra.2016.04.008.

80. Patient Blood Management (Teil 1) – Individuelles Behandlungskonzept zur Reduktion und Vermeidung von Anämie, Blutverlust und –Transfusionen / H. Gombotz, A. Hofmann, P. Rehak [et al.] // Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 396 – 401. – doi:10.1055/s-0031-1280743.

81. Patient blood management / L.T. Goodnough, A. Shander // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116, № 6. – P. 1367 – 1376. – doi:10.1097/ALN.0b013e318254d1a3.

82. National Patient Blood Management Implementation Strategy 2020-2025 / Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). – Sydney : ACSQHC, 2020. – 48 p.

83. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals / M.F. Leahy, A. Hofmann, S. Towler [et al.] // Transfusion. – 2017. – Vol. 57, № 6. – P. 1347 – 1358. – doi:10.1111/trf.14006.

84. Association of a state-wide blood management program with blood utilization and outcomes in major elective surgery / K.M. Trentino, S.L. Farmer, S.G. Swain [et al.] // The Medical Journal of Australia. – 2021. – Vol. 215, № 5. – P. 220 – 226. – doi:10.5694/mja2.51152.

85. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation / J.P. Isbister, A. Shander, D.R. Spahn [et al.] // Transfusion Medicine Reviews. – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 75 – 85. – doi:10.1016/j.tmr.2020.12.003.

86. Power calculator for binary outcome superiority trial // Sealed Envelope Ltd. – 2012. – URL : <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>. – Текст : электронный.

87. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Клинические рекомендации: утв. Минздравом РФ 12.12.2022. – Москва, 2022. – 50 с.

88. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли / М.Ю. Федянин, О.А. Гладков, С.С. Гордеев [и др.] // 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 266 – 325.

89. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» // Интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104020002>. – Текст: электронный.

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

91. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373 – 383. – doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.

92. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Ann Surg. – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205 – 213.

93. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты-эффективность»? / В.Г. Серпик, Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 5 – 8. – doi:10.30809/phe.2.2019.1.

94. The use of intravenous ferric carboxymaltose without erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients undergoing chemotherapy

with or without radiotherapy / H. Abdel-Razeq, S.S. Saadeh, R. Malhis [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 718 – 746.

95. Ferric carboxymaltose infusion versus oral iron supplementation for preoperative iron deficiency anaemia in patients with colorectal cancer (FIT): A multicentre, open-label, randomised, controlled trial / K. Talboom, W.A.A. Borstlap, S.X. Roodbeen [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2023. – Vol. 10. – P. 250 – 260. – doi:10.1016/S2352-3026(23)00042-8.

96. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: A randomised controlled trial / M.J. Laso-Morales, R. Vives, E. Bisbe [et al.] // *Blood Transfus.* – 2022. – Vol. 20. – P. 310 – 318. – doi:10.2450/2021.0052-21.

97. Intravenous Iron as an Alternative to Blood Transfusion in Cancer Patients: A Single Center Experience / I. Yeung, A.W. Chan, W. Wing Yan Tin [et al.] // *Am J Hosp Palliat Care*. – 2025. – P. 10499. – doi:10.1177/10499091251335266.

98. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia / H.T. Steinmetz // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 475 – 482. – doi:10.1093/annonc/mds338.

99. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии / Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.А. Льянова [и др.] // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16, № 9. – С. 117 – 125. – doi:10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125.

100. Functional iron deficiency anemia in patients with cancer / J.S. Koh, I.C. Song // *Blood Res.* – 2024. – Vol. 59. – P. 26. – doi:10.1007/s44313-024-00030-w.

101. Комплексный подход к коррекции анемии в предоперационном периоде при резекциях печени у пациентов с колоректальным раком и метастатическим поражением печени / А.Э. Алборов, М.Д. Ханевич, С.С. Бессмельцев // *Казанский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 10, № 5. – С. 677 – 684. – doi:10.17816/KMJ2020-677.

102. Current concepts in the evaluation and management of preoperative anemia / V. Neef, S. Choorapoikayil, F. Piekarski [et al.] // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 352 – 356. – doi:10.1097/ACO.0000000000000979.

103. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis / F.C. Althoff, H. Neb, E. Herrmann [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – Vol. 269, № 5. – P. 794 – 804. – doi:10.1097/SLA.0000000000003095.

104. Estimating the epidemiological and economic impact of implementing preoperative anaemia measures in the German Healthcare System: the health economic footprint of patient blood management / T. Drabinski, K. Zacharowski, P. Meybohm [et al.] // *Adv Ther.* – 2020. – Vol. 37. – P. 3515 – 3536. – doi:10.1007/s12325-020-01392-0.

105. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Anemia. Version 2.2024. – National Comprehensive Cancer Network, 2024.

106. Effect of intraoperative blood loss on postoperative complications and prognosis of patients with colorectal cancer: A meta-analysis / Z.-W. Li, Z. Li, X. Shu [et al.] // *Biomed Rep.* – 2024. – Vol. 20. – P. 22. – doi:10.3892/br.2024.1710.

107. The Effect of the Intraoperative Blood Loss and Intraoperative Blood Transfusion on the Short-Term Outcomes and Prognosis of Colorectal Cancer: A Propensity Score Matching Analysis / B. Kang, X.-Y. Liu, Z.-W. Li [et al.] // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 837545. – doi:10.3389/fsurg.2022.837545.

108. Impact and outcomes of postoperative anaemia in colorectal cancer patients: a systematic review / A. Moncur, M. Chowdhary, Y. Chu [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 776 – 786. – doi:10.1111/codi.15461.

109. Preoperative intravenous iron and the risk of blood transfusion in colorectal cancer surgery: meta-analysis of randomized clinical trials / H. Lederhuber, L.H. Massey, S. Abeysiri [et al.] // *Br J Surg.* – 2024. – Vol. 111, № 1. – P. 320. – doi:10.1093/bjs/znad320.

110. Evaluating preoperative intravenous iron and erythropoietin treatment and outcomes in cardiac surgery patients / A. Jahangirifard, A. Chegini, A. Maghari // *Anesth Pain Med.* – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. e130899. – doi:10.5812/aapm-130899.

111. The efficacy and safety of enhanced recovery after surgery (ERAS) program in laparoscopic digestive system surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / N. Xiaofei, D. Jia, G. Yuchen [et al.] // *Int J Surg.* – 2019. – Vol. 69. – P. 108 – 115. – doi:10.1016/j.ijssu.2019.07.034.

112. 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. – 362: 1255 – 1260.

113. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer / T. Tonia, A. Mettler, N. Robert [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* – 2012, – Issue 12. – Art. No.: CD003407. – doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5.

114. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии при местнораспространенном раке толстой кишки / Д.О. Корнев, А.Н. Москаленко, Е.С. Кузьмина [и др.] // *Креативная хирургия и онкология.* – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 12 – 18. – doi:10.24060/2076-3093-2025-15-1-00-00.

115. Менеджмент крови пациентов с колоректальным раком II–III стадии: результаты сравнительного исследования / В.К. Лядов, Д.О. Корнев, А.Н. Москаленко [и др.] // *Современная Онкология.* – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 8 – 13. – doi:10.26442/18151434.2025.1.203182.

116. Фармакоэкономическая оценка программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза / В.К. Лядов, М.Р. Гарипов, Д.О. Корнев [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2023. – Т. 13 (3). № 1. – С. 20-28.– doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-20-28.

117. Анемия как фактор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки: обзор литературы / Д.О. Корнев, В.К. Лядов // *Consilium Medicum.* – 2024. – Т. 26. № 6. – С. 377 – 380. – doi:10.26442/20751753.2024.6.202833.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А1 – Протокол концепции МКП

Этап	Принцип		
	1-й Оптимизация собственного количества эритроцитов пациента	2-й Минимизация кровопотери	3-й Повышение переносимости анемии
До операции	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление анемии • Выявление причин (заболеваний), приведших к возникновению анемии • Устранение причин анемии • Проведение дальнейшего обследования в случае необходимости • Лечение ЖДА • Анемия является противопоказанием для проведения планового хирургического вмешательства 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение и минимизация риска кровотечения • Минимизация ятрогенной кровопотери • Планирование и подготовка к операции • Заготовка аутологичной крови до операции 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка и стабилизация состояния пациента, устранение факторов риска • Сравнение объема ожидаемой кровопотери и возможности пациента ее перенести • Составление плана ведения пациента, направленного на сохранение крови его за счет минимизации кровопотери, оптимизации количества эритроцитов и лечения анемии • Проведение гемотрансфузий в исключительных случаях

Продолжение Таблицы А1

Этап	Принцип		
	1-й Оптимизация собственного количества эритроцитов пациента	2-й Минимизация кровопотери	3-й Повышение переносимости анемии
Во время операции	<ul style="list-style-type: none"> • Выполнение оперативного вмешательства при оптимальных показателях крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Тщательный гемостаз • Кровесберегающие хирургические методы • Кровесберегающие стратегии в анестезиологии • Использование аутологичной крови • Фармакологические/гемостатические средства 	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимизация сердечного выброса • Оптимизация вентиляции и оксигенации • Проведение гемотрансфузий в исключительных случаях
После операции	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция эритропоэза • Следует избегать лекарственного взаимодействия, которое может привести к повышению тяжести анемии 	<ul style="list-style-type: none"> • Тщательное наблюдение и остановка послеоперационного кровотечения • Профилактика повторного кровотечения • Быстрое согревание/поддержание нормальной температуры тела (за исключением случаев, когда показана гипотермия) • Заготовка аутологичной крови • Минимизация ятрогенной кровопотери • Гемостаз / применение гемостатических средств • Профилактика кровотечений из верхних отделов ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение переносимости анемии • Обеспечение максимальной доставки кислорода • Минимизация потребления кислорода • Проведение гемотрансфузий в исключительных случаях

Продолжение Таблицы А1

Этап	Принцип		
	1-й Оптимизация собственного количества эритроцитов пациента	2-й Минимизация кровопотери	3-й Повышение переносимости анемии
После операции		<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика/незамедлительное лечение инфекций • Учет нежелательных явлений лекарственных препаратов 	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1 – Стоимость лекарственных препаратов, расходных материалов и пребывания пациентов в стационаре

Наименование (ед)	Стоимость 2019 – 2021 годы (₽)	Стоимость 2022 – 2023 годы (₽)
Фраксипарин	450,112	266,904
Омепразол	118,03	85
Амоксиклав	60	48
Фортранс	493,13	178,2
Феринжект	4138,2	4180
Кеторолак	12,042	15,24
Трамадол	15,4	16,5
Физиологический раствор	27,86	28
Метоклопрамид	3,9	4
Прозерин	7,326	7,32
Хлоргексидин спиртовой	144,3	166,9
Парацетамол	57	56,69
Левофлоксацин	253	237,6
Транексам	18,6	18,6
Максиктам	1600	1400
Реамберин	165	165
Нефопам	350,12	363,8
Ондансетрон	4,2	6,4
Дротаверин	26,13	8,61
Кабивен	5529,6	5502,04
Фриостерин	65	64,35
Промедол	49,98	94,2
Дексаметазон	7,16	10,72
Хлоропирамин	9,01	9,01
Атропин	3,12	4,43
Фентанил	20,1	22
Стерофундин	87,35	91,1
Рокуроний	115,56	117,5
Севоран	4645,67	4812,5
Сугаммадекс	5890,76	5667,94
Кетамин	40,45	38,72
Ропивакаин	39,8	39,8
Катетер венозный центральный	834,26	2168

Продолжение Таблицы Б1

Наименование (ед)	Стоимость 2019 – 2021 годы (₽)	Стоимость 2022 – 2023 годы (₽)
Катетер венозный периферический	52,85	25,83
Шприц инъекционный	9,27	14,65
Система инфузионная	47,6	16,29
Набор кружка Эсмарха	96	48,27
Хирургический костюм	90,4	133,11
Операционное белье	400,97	905,52
Шапочка одноразовая	2,55	2,55
Одноразовые перчатки	36	43,93
Хирургическая маска	0,28	0,68
Калоприемник	211	250
Трубка интубационная	37,38	75
Маска интубационная	425,58	124
Контур искусственной вентиляции легких	1195,46	536,73
Эпидуральный набор	2129	1629
Электрод электрокардиографии	4,64	7,82
Пластырь перевязочный	327,81	438,44
Катетер уретральный	30,96	41,85
Расходный материал для отсоса	54,76	63,14
Дренаж с емкостью хирургический	426	527
Канюля для кислорода	23,12	25
Пластина электрод	491,16	855
Электронож монополярный	923,99	923,99
Электронож биполярный	923,99	923,99
Аппарат сшивающий	20936,27	24287,5
Кассета для сшивающего аппарата 60 мм	13615,42	16988
Кассета сшивающая циркулярная 29 мм	13999	18028,33
Нить хирургическая	203,5	284,02

Продолжение Таблицы Б1

Наименование (ед)	Стоимость 2019 – 2021 годы (₽)	Стоимость 2022 – 2023 годы (₽)
Ультразвуковой скальпель одноразовый	34600,2	35834,67
Лигирующий инструмент одноразовый	40475,8	40475,8
Вакуум набор	5256,42	6003,12
Марля медицинская	17,03	22,15
Койко – день в отделении хирургии	20441	20910
Койко-день в отделении реанимации	8523	9120
Койко-день в отделении реанимации более 3 сут	25000	25000
Эритроцитарная взвесь, 1 л	33552	24816,88
Устройство для переливания крови с фильтром	186	450