

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия, О.А. Обухова

ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России

Цель исследования: Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии железодефицитной анемии на прогноз онкологических заболеваний при хирургическом и лекарственном противоопухолевом лечении.

Материал и методы: В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны возможные механизмы влияния железодефицитной анемии на развитие послеоперационных осложнений у онкологических больных, а также на исход лечения онкологического заболевания в целом.

Заключение. Железодефицитная анемия является независимым фактором негативного прогноза при хирургическом и лекарственном противоопухолевом лечении. Введение карбоксимальтозата железа является эффективным и безопасным методом коррекции железодефицитной анемии перед плановыми хирургическими вмешательствами, в том числе при онкологической патологии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, онкология, карбоксимальтозат железа.

IRON — DEFICIENCY ANEMIA BEFORE SURGICAL TREATMENT AND ITS CORRECTION USING INTRAVENOUS IRON PREPARATIONS

I.A. Kurmukov, Sh.R. Kashiya, O.A. Obukhova

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study. To conduct systematic analysis of the data available in current literature on the effect of iron-deficiency anemia on the prognosis of cancer in case of surgical and therapeutic anti-tumor treatment.

Materials and Methods. The overview includes the data of foreign and national articles on this subject found in Pubmed having been published over the last 10 years.

Results. The possible mechanisms of the impact of iron-deficiency anemia on the development of post-operative complications in cancer patients as well as on the outcome of cancer treatment in general are described.

Conclusion. Iron-deficiency is an independent factor of negative prognosis in case of surgical and therapeutic anti-tumor treatment. Administration of ferric carboxymaltose is an effective and safe method of correction of iron-deficiency anemia before elective surgical interventions including those performed for cancer treatment.

Key words: iron deficiency anemia, cancer, ferric carboxymaltose.

Введение. Железодефицитная анемия является независимым фактором негативного прогноза при хирургическом и лекарственном противоопухолевом лечении. В клинической практике нередки ситуации, когда коррекция железодефицитной анемии может быть прове-

дена в небольшие сроки и без существенных рисков, присущих гемотрансфузиям.

Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как состояние, при котором количества эритроцитов и, соответственно, их способности транспортировать кислород

недостаточно для удовлетворения физиологических потребностей организма [13]. Количественные критерии нормального уровня гемоглобина эритроцитов крови и анемии различной выраженности для взрослых людей, проживающих в условиях нормального барометрического давления (до 1000 метров над уровнем моря), приведены в табл. 1.

Гемоглобин крови играет ключевую роль в транспорте кислорода от легких к тканям, поскольку в отсутствие тяжелой анемии обеспечивает 98% кислородной ёмкости крови. Поскольку конкретные физиологические потребности различны у лиц разного пола и возраста, сильно зависят от условий окружающей среды, поведения и т.д., снижение уровня гемоглобина крови может до времени не проявляться очевидными признаками гемической гипоксии. Однако, как показали многочисленные исследования, проводившиеся во второй половине XX века, снижение физической и умственной работоспособности и повышение заболеваемости неизбежно сопутствуют даже анемии легкой степени, а при тяжелой анемии или в условиях повышенного потребления кислорода — значительно усугубляются.

Более половины всех случаев анемии являются железодефицитными. В регионах, где распространённость железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют менструирующим женщинам приём препаратов железа внутрь в дозе 30–60 мг элементарного железа (что эквивалентно 90–180 мг фумарата железа или 250–500 мг глюконата железа) ежедневно 3 месяца в течение по меньшей мере одного года [12]. Несмотря на значительные усилия и материальные вложения, железодефицитная анемия продолжает оставаться серьёзной проблемой общественно-здравоохранения во всём мире, присутствует

примерно у половины населения Земли. Высокую частоту ЖДА во многих регионах Африки, Азии и Латинской Америки связывают с недостаточным поступлением железа с пищей. В более благополучных (по наличию железа в пище) регионах или у людей, дополнительно принимающих препараты железа внутрь, железодефицитные состояния могут быть следствием нарушения всасывания железа в кишечнике [6]. В частности, ЖДА, стойкая к лечению принимаемыми внутрь препаратами железа, может наблюдаться при гастрите, связанном с инфицированием *Helicobacter pylori* [4] — и парадоксальным образом излечиваться после проведения антибиотикотерапии [7]. Этиология анемии у онкологических больных, как правило, многофакторна: считается, что важную роль играет присущее онкологическому заболеванию системное воспаление, вызывающее повышение уровня гепцидина [5]. Другими существенными факторами могут быть нарушение питания пациента, увеличенные потери крови, прямая гематологическая токсичность противоопухолевого лечения.

Человек, обычная жизнедеятельность которого не связана со значительными физическими или умственными нагрузками, может переносить анемию вполне удовлетворительно. Отчасти это связано с избыточностью доставки кислорода в нормальных условиях в состоянии покоя, отчасти — с возможностью некоторого увеличения экстракции кислорода тканями, то есть теми резервами, мобилизация которых не требует заметного увеличения потребления энергии, компенсаторного напряжения других функциональных систем организма (сердечно-сосудистой и дыхательной) и поэтому не проявляется при физикальном обследовании. Быстрая утомляемость, невротические расстройства, изменение дериватов кожи и другие возможные

Таблица 1

Нормальные значения гемоглобина крови и критерии анемии в различных субпопуляциях (по [13], с сокращениями)

	Нормальный уровень гемоглобина (г/л)	Лёгкая анемия (гемоглобин, г/л)	Умеренно-выраженная анемия (гемоглобин, г/л)	Тяжёлая анемия (гемоглобин, г/л)
Беременные	110 и выше	100–109	70–99	Ниже 70
Небеременные взрослые женщины	120 и выше	110–119	80–109	Ниже 80
Взрослые мужчины	130 и выше	110–129	80–109	Ниже 80

проявления сидеропенического синдрома часто остаются незамеченными или не связываются с анемией или железодефицитным состоянием. Однако состояния, требующие значительного увеличения глобального потребления кислорода, в том числе возникающие в связи с хирургическим вмешательством или осложнениями противоопухолевого лечения, могут неблагоприятно сказываться на кислородном балансе.

До недавнего времени заключения о негативном влиянии анемии на исходы лечения были во многом умозрительными и обосновывались в относительно небольших исследованиях и клинических наблюдениях. За последние 10 лет было проведено и опубликовано несколько крупных ретроспективных исследований влияния анемии, выявленной перед операцией, на течение и исходы хирургических вмешательств. Эти исследования включают миллионы пациентов, оперированных в Северной Америке и Западной Европе; их результаты позволили не только оценить негативное влияние анемии на исходы хирургического лечения количественно, но и определить заболеваемость анемией среди оперируемых больных в развитых странах.

В 2007 году были опубликованы данные ретроспективного анализа исходов некардиологических хирургических вмешательств, проведённых в 132 Центрах лечения ветеранов (Veterans' Affairs medical centers) США в 1997–2004 гг. [14]. В исследовании зависимости исходов от предоперационного уровня гематокрита было включено 310 311 пациентов в возрасте старше 65 лет, более 98% которых были мужского пола. Анемия (определяемая в этом исследовании при уровне гематокрита ниже 39%, что соответствует критериям анемии ВОЗ для мужчин) в предоперационном периоде была выявлена у 42,85% пациентов. Было обнаружено, что и госпитальная (30-дневная) летальность и частота неблагоприятных кардиологических событий в послеоперационном периоде монотонно возрастают при анемии, причём с каждым снижением процентного пункта гематокрита ниже 39% отношение шансов летального исхода увеличивается на 1,6% (95% доверительный интервал 1,1–2,2%). Максимальный риск летального исхода был отмечен при предоперационном уровне гематокрита

ниже 28%, а минимальный — при уровне гематокрита между 37 и 48%. Особенности этого исследования, ограничивающими широкую экстраполяцию его результатов, были включение в него преимущественно мужчин старшей возрастной группы и проведение лечения в клиниках со стандартами медицинской помощи выше средних по США. Другое крупное ретроспективное исследование результатов некардиологических операций, проведённых в 2008 году, репрезентативное по демографическим характеристикам всей популяции оперируемых взрослых США, показало меньшую распространенность предоперационной анемии, но схожую частоту неблагоприятных послеоперационных исходов при её наличии [8]. В окончательный анализ было включено 227 425 пациентов. Анемия перед операцией присутствовала в 30,44% случаев. При сравнении послеоперационной (30-дневной) летальности отношение шансов составило 1,42 (95% доверительный интервал 1,31–1,54).

Однако на результаты и цитированных выше, и целого ряда других, значительных по объёму анализируемого материала исследований оказывает влияние систематическая ошибка, связанная с тем, что анемия сопровождает течение многих заболеваний. Другими словами, анемия, выявляемая перед операцией, может быть связана с заболеваниями и состояниями, которые заметно повышают риск летального исхода в послеоперационном периоде. Анемия сама по себе, например, хроническая железодефицитная анемия у нашей пациентки (ниже приведён клинический пример), очевидно, должна быть менее сильным предиктором послеоперационной летальности, чем терминальная почечная недостаточность с анемией той же выраженности, анемией в рамках миелодиспластического синдрома или цирроза печени. В цитируемых выше материалах влияние заболеваний, сопровождающихся анемией, но оказывающих, возможно, более выраженное воздействие на послеоперационную заболеваемость и летальность, нивелировали путём многофакторного анализа, что могло внести некоторую неточность в окончательные выводы. Проблема учёта влияния множества различных факторов в чрезвычайно разнородной (по наличию и сочетанию этих факторов) популяции

хирургических пациентов была решена в рамках крупного популяционного исследования, опубликованного в 2013 году [10]. Оно одновременно стало примером использования математической статистики для выявления эффекта воздействия отдельного параметра (или вмешательства) на исход при работе с большими базами данных, большим числом связанных друг с другом и взаимодействующих параметров. И позволило разделить влияние на послеоперационные осложнения и летальность собственно анемии и других сопутствующих состояний и заболеваний. Для этого учёные получили информацию о результатах 971 455 хирургических вмешательствах, проведённых в период с 2005 по 2009 гг., содержащуюся в базе данных American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. После исключения данных, которые не подлежали однозначно определению (например, были исключены пациенты с хроническими расстройствами гемостаза, сепсисом, массивной предоперационной гемотрансфузией и т.д.), в анализ включили 574 860 пациентов. Анемия была выявлена у 25,3% пациентов (у 28,5% мужчин и 23,1% женщин), включённых в окончательный анализ. Первичный логистический регрессионный анализ выявил максимальный риск летального исхода при предоперационном уровне гематокрита ниже 28% и минимальный риск при уровне гематокрита от 37 до 48%. Отношение шансов послеоперационной (30-дневной) летальности у пациентов с и без предоперационной анемии составило 4,69 (95% доверительный интервал 4,01–5,49). После того как было учтено возможное влияние на исход всех сопутствующих заболеваний, проведена стратификация по 38 потенциально важным параметрам и последующее попарное сравнение, специалистам удалось определить удельный вес собственно предоперационной анемии и предоперационной анемии с осложнениями, которые с высокой вероятностью были её следствием: отношение шансов составило 1,24 (95% доверительный интервал 1,10–1,40) и 1,59 (95% доверительный интервал 1,42–1,78) соответственно. Другими словами, у пациента с некоррегированной перед операцией анемией риск умереть в первый месяц после хирургического вмешательства увеличивается, по меньшей мере, на 24%.

Проведённые в Европе исследования показывают в целом похожие результаты как по выявляемости анемии в предоперационном периоде, так и по её влиянию на результаты хирургических вмешательств. Так, вторичный анализ данных крупного проспективного мультинационального (28 стран) исследования результатов хирургического лечения, включивший 39 309 взрослых пациентов [2], показал, что предоперационная анемия в странах Европейского Союза имеет высокую распространённость как среди мужчин, так и среди женщин (31,1 и 26,5% соответственно). Эти данные представляют значительный интерес, поскольку в них представлен анализ и тех случаев, когда перед операцией предпринималась попытка коррекции анемии. Лечение пациентов с анемией, не скорректированной до операции, было более длительным, чаще сопровождалось госпитализацией в отделения интенсивной терапии и в итоге потребовало больших медицинских расходов. Госпитальная летальность была тем выше, чем ниже был уровень гемоглобина перед операцией: в сравнении с пациентами без анемии при умеренно выраженной анемии (гемоглобин 80–100 г/л у женщин и 80–110 г/л у мужчин) отношение шансов летального исхода составило 1,99 (95% доверительный интервал 1,67–2,37), а при тяжёлой анемии (гемоглобин менее 80 г/л) — 2,82 (95% доверительный интервал 2,06–3,85).

Клинический пример: У пациентки А. 45 лет, поступившей в нашу клинику для проведения неoadьювантной химиотерапии и последующей циторедуктивной операции по поводу рака яичников, была диагностирована микроцитарная гипохромная анемия: гемоглобин 8,8 г/дл, средний объём эритроцитов MCV 74 fl (фемолитра, мкм³), средняя концентрация гемоглобина в эритроците MCH 24 pg (пг). В течение последних 11 лет по поводу анемии с уровнем гемоглобина 8,8–10,5 г/дл периодически принимала различные препараты железа внутрь. Наличие анемии связывала с обильными менструациями. Нерегулярность использования пероральных препаратов железа была обусловлена появлением на фоне их приёма диспепсии и болей в животе. В возрасте 38 лет дважды получала препараты железа внутривенно: через

час после первого введения была кратковременная потеря сознания; второе введение было прекращено вскоре после начала, поскольку осложнилось выраженной артериальной гипотензией.

Для уточнения причин анемии у пациентки исследовали уровень ферритина, сывороточного железа (СЖ) и общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), врачи рассчитали насыщение трансферрина железом (НТЖ): ферритин 9 мкг/л; СЖ 4 мкмоль/л; ОЖСС 92 мкмоль/л; НТЖ 4,3%. Полученные данные позволили установить диагноз железодефицитной анемии [11, 1]. В связи с достаточным сроком до плановой циторедуктивной операции было принято решение по коррекции дефицита железа внутривенным введением Феринжекта (железа карбоксимальтозата). Суммарная доза Феринжекта была введена в виде двух внутривенных инфузий по 700 мг. Инфузии проводили в условиях мониторингового наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии с интервалом в 1 неделю; побочных реакций не было.

Мета-анализ шести рандомизированных клинических исследований позволил С. Rognoni и соавт. сделать вывод, что все используемые в настоящее время внутривенные препараты железа достаточно безопасны и эффективны, но *железа карбоксимальтозат* обеспечивает наиболее быструю коррекцию гемоглобина при железодефицитной анемии [9]. В последние годы были опубликованы результаты нескольких работ по коррекции предоперационной анемии внутривенным введением *железа карбоксимальтозата*, в том числе у пациентов с онкологическими заболеваниями, под-

тверждающих безопасность, эффективность и целесообразность такой тактики. Одним из последних стало многоцентровое наблюдательное исследование J.L. Calleja и соавт. [3], в котором эффективность предоперационной коррекции анемии внутривенным введением *железа карбоксимальтозата* оценивалась у больных (266 человек) раком толстой кишки. Пациенты, получавшие этот препарат, в предоперационном периоде реже нуждались в гемотрансфузиях (9,9% против 38,7%; отношение рисков 5,9; 95% доверительный интервал 2,9–11,1; $p < 0,001$) и быстрее реабилитировались после операции (средний срок госпитализации составил $8,4 \pm 6,8$ против $10,9 \pm 12,4$ дней; $p < 0,001$). У больных, получивших препарат в предоперационном периоде, чаще отмечался нормальный уровень гемоглобина и на момент госпитализации (48% против 20%; $p < 0,0001$), и через 30 дней после операции (80% против 49%; $p < 0,0001$). *Через 2 недели после второго введения Феринжекта и непосредственно перед плановой циторедуктивной операцией гемоглобин повысился до 11,2 г/дл, средний объём эритроцитов составил MCV 82 фл (фемолитра, мкм³), а средняя концентрация гемоглобина в эритроците MCH 32 pg (пг). Ни интраоперационно, ни в послеоперационном периоде гемотрансфузии не проводились. При контрольном обследовании через 10 дней после операции уровень гемоглобина составил 10,6 г/дл.*

Заключение. Введение карбоксимальтозата железа является эффективным и безопасным методом коррекции железодефицитной анемии перед плановыми хирургическими вмешательствами, в том числе при онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии // Онкогинекология. — 2014. — № 2. — С. 67–76.
2. Baron D.M., Hochrieser H., Posch M. et al. For the European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials Groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. Br. J. Anaesth. — 2014.113:416–23.
3. Calleja J.L., Delgado S., del Val A. et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia // Int J Colorectal Dis. — 2016. 31(3):543–51.
4. Carnicer J., Badia R., Argemi J. Helicobacter pylori gastritis and sideropenic refractory anemia // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 1997. 25:441.
5. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood. — 2011. 117:4425–4433.
6. Hershko C., Patz J., Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. Blood Cells Mol Dis. — 2007. 39:178–183.

7. *Marignani M., Angeletti S., Bordi C. et al.* Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Scand J Gastroenterol.* — 1997. 32:617–622.
8. *Musallam K.M., Tamim H.M., Richards T. et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* — 2011. 378:1396–407.
9. *Rognoni C., Venturini S., Meregaglia M., Marmifero M., Tarricone R.* Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* — 2016. 36(3):177–94.
10. *Saager L., Turan A., Reynolds L.F., Dalton J.E., Mascha E.J., Kurz A.* The association between preoperative anemia and 30-day mortality and morbidity in noncardiac surgical patients. *Anesth Analg.* — 2013. 117:909–15.
11. *Thomas D.W., Hincliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I.* Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* — 2013. 161(5):639–48.
12. WHO Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization. — 2016. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_iron_supp_womenandgirls/en/
13. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization. — 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
14. *Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al.* Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* — 2007. 297:2481–8.

АВТОРЫ

Курмуков Ильдар Анварович, кандидат медицинских наук, отделение реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: kurmukovia@gmail.com

Kurmukov Ildar Anvarovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24 E-mail: kurmukovia@gmail.com

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Kashiya Shalva Robertovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Obukhova Olga Arkadievna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.