

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.155.1+616.24-002.5-089+616.24-002.5-036.88

**ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИИ  
У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ**

*А.Н. Николаев<sup>1</sup>, В.Г. Демихов<sup>2</sup>, В.Л. Добин<sup>3</sup>, Н.В. Инякова<sup>2</sup>,  
Д.Н. Оськин<sup>3</sup>, Е.Ф. Морщакова<sup>2</sup>*

ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер»,  
г. Рязань (1)

Рязанский филиал ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачёва», г. Рязань (2)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
г. Рязань (3)

**Обследованы 28 пациентов с туберкулёзом лёгких и предполагаемым уровнем гемоглобина после операции менее 120 г/л. Для профилактики послеоперационной анемии использовали рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа и гидроксид железа (III) сахарозный комплекс. Оценивали уровень гемоглобина в течение 4-х недель после операции и потребность в гемотрансфузиях. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина и сахара железа у пациентов с туберкулёзом лёгких, по сравнению с контрольной группой, способствует увеличению основных гематологических показателей и уменьшает вероятность развития послеоперационной анемии.**

**Ключевые слова:** *послеоперационная анемия, рекомбинантный эритропоэтин, туберкулёз, хирургия.*

При активной туберкулёзной инфекции нарушается эритропоэз, что ведёт к анемии хронических болезней, а также нередко к развитию железодефицитной анемии. Снижение уровня гемоглобина у пациентов с туберкулёзом наблюдается с частотой от 16 до 94% случаев [6]. Меры, направленные на предупреждение и коррекцию анемии в ходе предоперационной подготовки и на последующих этапах ведения пациентов, потенциально снижают не только риск послеоперационной смерти, сердечно-сосудистых событий, пневмонии, но и других осложнений послеоперационного периода [4].

Предоперационная заготовка аутокрови сокращает применение донорской, но не всегда выполнима у ослабленных туберкулёзной инфекцией пациентов. В

ряде исследований [3, 5, 7, 8, 9, 10] установлено, что применение в предоперационном периоде рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) в сочетании с препаратами железа может являться одним из способов профилактики анемии, предотвращающих гемотрансфузию. Кроме этого, получены положительные результаты использования рч-ЭРО у пациентов с хроническим туберкулёзом, осложнённым анемией [1].

Задачей исследования была разработка нового эффективного способа профилактики послеоперационной анемии у пациентов, готовящихся к фтизиохирургическим вмешательствам.

**Материалы и методы**

Для выявления независимых факторов прогноза развития послеоперацион-

ной анемии мы изучили ретроспективно гомогенную группу из ранее оперированных больных лёгочным туберкулёзом. В неё вошли 60 пациентов. У 30 из них было отмечено снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л в течение 30 дней после операции, а у остальных 30 такого снижения не наблюдалось. В обеих подгруппах были изучены следующие возможные прогностические факторы: уровень гемоглобина, гематокрит (Ht), лейкоцитоз, СОЭ за 30 и 14 дней до операции, возраст, пол, объём оперативного вмешательства, наличие сопутствующих заболеваний. Для выявления и количественной оценки взаимосвязей изучаемых признаков между собой и связи каждого из них с прогнозируемым параметром применяли корреляционный анализ и построение уравнения множественной регрессии. В результате была получена модель прогноза вероятности послеоперационной анемии в виде уравнения:  $Y=40,30238+0,62990 \times X1-0,45884 \times X2$ , где 40,30238 – константный показатель, Y – рассчитываемый уровень послеоперационного гемоглобина (через 1 день после операции), X1-уровень Hb за 14 дней до операции, X2- уровень СОЭ за 14 дней до операции [2].

С использованием приведенного уравнения в исследование были включены 22 пациента с туберкулёзом лёгких и предполагаемым уровнем гемоглобина после операции менее 120 г/л.

В состав основной группы вошли 13 пациентов в возрасте от 24 до 53 лет, из них 5 мужчин (39,5%) и 8 женщин (61,5%), Пятеро пациентов страдали фиброзно-кавернозным туберкулёзом, у шестерых были множественные туберкулёмы в одной анатомической зоне, у одного пациента – множественные туберкулёмы верхних долей лёгких, и ещё у одного – послеоперационная туберкулёзная верхушечная эмпиема плевры после атипичной резекции. Все больные получали курсы противотуберкулёзной терапии длительностью от 0,5 до 14 месяцев. У семи пациентов рентгенологически определялась полость распада лёгочной ткани.

Семь человек были активными бактериовыделителями (с множественной лекарственной устойчивостью – 6, с поливалентной устойчивостью к противотуберкулёзным химиопрепаратам – 1). У двух пациентов в предоперационном периоде была диагностирована анемия лёгкой степени тяжести, у одного средней степени тяжести. У четырёх человек была сопутствующая патология: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения у двух пациентов, и ещё двое страдали хроническим панкреатитом вне обострения. Пациентам выполнены следующие хирургические вмешательства: верхняя билобэктомия с одномоментной 6 рёберной остеопластической торакопластикой – 1, экстраплевральная торакопластика с резекцией I-VI рёбер с плеврэктомией и миопластикой полости эмпиемы – 1, пяти-рёберная остеопластическая торакопластика – 2, лобэктомии – 4, атипичные резекции – 5.

В группу сравнения вошли 15 человек в возрасте от 32 до 54 лет, из них 6 мужчин (40%) и 9 женщин (60%). Из них четверо страдали фиброзно-кавернозным туберкулёзом (у одного с рецидивирующим лёгочным кровотечением), у девяти были туберкулёмы в одной анатомической зоне, у одного были множественные туберкулёмы в/долей лёгких. Длительность противотуберкулёзной химиотерапии составляла от 1 до 24 месяцев. Полость распада лёгочной ткани определялась у пятерых пациентов. Семеро были бактериовыделителями (из них четыре пациента с множественной лекарственной устойчивостью МБТ). В группе сравнения проведена обычная предоперационная подготовка и выполнены следующие хирургические вмешательства: пневмонэктомия – 2, лобэктомии – 4, пяти-рёберная остеопластическая торакопластика – 1, атипичных резекций – 7, реампутация культи верхнедолевого бронха – 1. Все хирургические вмешательства в основной и контрольной группах были выполнены одной хирургической бригадой.

Для профилактики послеоперационной анемии использовали следующие

препараты эритропоэтина-альфа: «Эпокрин» производства ГосНИИ ОЧБ (Санкт-Петербург), регистрационное удостоверение Р. №003686/01; «Эральфон» производства ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Московская область), регистрационный номер ЛРС-006663/08; «Эпрекс» производства «Силаг АГ» (Швейцария), регистрационный номер ЛС-002439. Препараты вводились подкожно по 600 МЕ/кг один раз в неделю (за 14 дней и за 7 дней) до операции и в день операции. Всем пациентам за 2 недели до хирургического вмешательства также назначались препараты гидроксида железа (III) сахарозного комплекса («Венофер» производства Vifor (International) Inc., (Швейцария), регистрационный номер: П. N014041/01) внутривенно в дозе 100 мг (5 мл) 2 раза в неделю и в день операции.

Во время проведения терапии рч-ЭПО ежедневно контролировали уровень артериального давления, оценивали жалобы и объективные данные. Для оценки эффективности метода профилактики послеоперационной анемии использовали уровень гемоглобина в течение 4-х недель после операции и потребность в гемотрансфузиях. Показания для гемотрансфузии определялись как острая анемия вследствие массивной кровопотери (25-30% ОЦК), сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и Ht ниже 25% с возникновением циркуляторных нарушений.

В лаборатории Рязанского филиала научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии исследовались – перед введением препаратов: гемограмма, уровни сывороточного эритропоэтина (ЭПО), ферритина сыворотки (ФС), сывороточного железа. В динамике – 2 раза в неделю анализ гемограммы, 1 раз в неделю – исследование содержания ферритина сыворотки. Объем кровопотери учитывался методом М.А. Либова. В послеоперационном периоде – исследование уровня ферритина сыворотки 1 раз в неделю в течение 30 дней, анализ гемограммы 2 раза в неделю (первые

14 дней после операции), затем 1 раз в неделю в течении ещё 14 дней.

Показатели гемограммы (30 параметров), включая уровень гемоглобина (Hb), количество ретикулоцитов (Rt), эритроцитов (RBC), тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Япония).

Уровень ферритина сыворотки определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Access» фирмы Becton Culter (США) с использованием наборов фирмы Becton Culter (США).

Уровень сывороточного ЭПО определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре «Stat Fax 3200» (США) с использованием коммерческих наборов «ЕРО ELISA» фирмы Biomerica (Германия), чувствительность < 1,2 МЕ/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием IBM SPSS Statistics 20. Уровень статистической значимости мы приняли за  $p=0,05$ . Проверку выборок на нормальность распределения проводили с использованием одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения показателей в основной и контрольных группах имеющих нормальное распределение мы использовали параметрический критерий – Т-критерий для независимых выборок (двухвыборочный t-критерий). Переменные для одной группы наблюдения сравнивали с помощью Т-критерия для парных выборок (зависимый t-критерий). Данные имеющие нормальное распределение представлены как  $M$  (среднее)  $\pm \sigma$  (среднеквадратичное отклонение).

#### Результаты и их обсуждение

Большинство параметров в основной группе имеют нормальное распределение. Исходные гематологические показателями в основной группе: эритроциты-  $4,67 \pm 0,56 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин-  $122,08 \pm 18,75$  г/л, гематокрит -  $38,75 \pm 6,03\%$ , ретикулоциты  $9,26 \pm 4,08\%$ , ЭПО-  $10,78 \pm 7,18$  МЕ/л, ферритин сыворотки –  $44,55 \pm 37,83$  мг/л, сывороточное железо –  $14,13 \pm 11,30$  мкмоль/л.

В основной группе в результате двух-недельной предоперационной подготовки количество эритроцитов увеличилось с  $4,67 \pm 0,56$  до  $5,09 \pm 0,61 \times 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ), уровень гемоглобина с  $122,08 \pm 18,75$  до  $131 \pm 11,97$  г/л ( $p < 0,01$ ), гематокрита с  $38,75 \pm 6,04$  до  $43,13 \pm 5,07\%$  ( $p < 0,01$ ), количество ретикулоцитов с  $9,27 \pm 4,09$  до  $28,1 \pm 8,59\%$  ( $p < 0,001$ ). Длительность хирургических вмешательств составила в среднем  $110,42 \pm 54,71$  мин. Интраоперационная кровопотеря составила от 165 до 1350 мл, в среднем  $453,69 \pm 372,78$  мл.

В ходе анализа гематологических показателей у пациентов в основной группе выявлено, что уровень эритроцитов в крови в 1 сутки после оперативного вмешательства составил  $4,69 \pm 0,54 \times 10^{12}/л$  и через 4 недели достиг уровня  $5,04 \pm 0,65 \times 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ). Уровень гемоглобина в 1 сутки составил  $123,77 \pm 18,86$  г/л и через 4 недели достиг уровня  $130,53 \pm 21,04$  г/л. Уровень гематокрита в 1 сутки составил  $39,79 \pm 5,83\%$  и через 4 недели достиг уровня  $42,27 \pm 5,45\%$ . Уровень ретикулоцитов в 1 сутки составил  $27,30 \pm 12,11\%$  и через 4 недели снизился до  $10,00 \pm 7,11\%$  ( $p < 0,001$ ). Уровень сывороточного ферритина на первой послеоперационной неделе составил  $78,28 \pm 50,26$  мг/л и через 4 недели увеличился до  $117,47 \pm 107,17$  мг/л. Снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л в 1 сутки после операции было установлено у 4 пациентов (30,76%). Переливания эритроцитарной массы пациентам в основной группе не потребовалось.

Большинство параметров в контрольной группе также имели нормальное распределение. Исходные гематологические показатели в контрольной группе статистически значимо не отличались от показателей основной группы: эритроциты-  $4,6 \pm 0,52 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин-  $128,06 \pm 13,88$  г/л, гематокрит  $38,11 \pm 3,34\%$ , ретикулоциты –  $8,48 \pm 4,29\%$ , ЭПО –  $9,4 \pm 6,22$  МЕ/л, ферритин сыворотки –  $79,98 \pm 134,94$  мг/л, сывороточное железо –  $11,51 \pm 5,25$  мкмоль/л. Длительность операций была в среднем  $107,33 \pm 55,45$  минут. Интраоперационная кровопотеря

составила от 133 до 1133 мл, в среднем  $438,47 \pm 312,25$  мл.

В контрольной группе выявлено, что количество эритроцитов в крови в 1 сутки составило  $4,19 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$  и к концу 4 недели  $4,32 \pm 0,73 \times 10^{12}/л$ ; уровень гемоглобина в 1 сутки  $115,30 \pm 14,13$  г/л и через 4 недели –  $116,00 \pm 13,12$  г/л; уровень гематокрита в 1 сутки  $34,05 \pm 3,49\%$  и через 4 недели  $34,91 \pm 3,74\%$ , количество ретикулоцитов в 1 сутки  $10,08 \pm 6,47\%$  и к концу 4 недели  $13,41 \pm 7,05\%$ , уровень сывороточного ферритина на первой послеоперационной неделе  $257,56 \pm 509,01$  мг/л и через 4 недели снизился до  $59,98 \pm 69,35$  мг/л. Снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л после операции было зафиксировано у 13 пациентов (86,66 %).

Сравнивая послеоперационные гематологические показатели в группах установлено, что в основной группе количество эритроцитов было достоверно выше начиная с 1-го до 28-го дня после хирургического вмешательства, уровень гемоглобина с 7-го по 28 день, уровень гематокрита с 1-го по 28 день, количество ретикулоцитов с 1-го по 7-ой день. Послеоперационные уровни ферритина на протяжении 4 недель после операции достоверно не различаются.

Побочных эффектов на введение эпоэтина-альфа и сахарата железа не было. У десяти пациентов в основной группе осложнений не зафиксировано. У одного пациента после остеопластической торакопластики развился ателектаз лёгкого на стороне операции, который был успешно разрешён с помощью ФБС. У одного пациента в 1 сутки после остеопластической торакопластики с верхней билобэктомией по поводу ФКТ произошло обострение язвенной болезни желудка. В контрольной группе пациенту на 5-сутки после пневмонэктомии в связи с возникшими показаниями (снижение гемоглобина менее 70 г/л) была перелита 1 доза эритроцитарной массы.

#### Выводы

Назначение препаратов рч-ЭПО и внутривенных препаратов железа в основной группе за 2 недели до операции

Таблица

*Сравнительная характеристика основных послеоперационных гематологических показателей*

Показатель	Дни после операции	Группы		p
		Основная (n=13) M±σ	Контрольная (n=15) M±σ	
Эритроциты (x10 <sup>12</sup> /л)	1	4,70±0,54	4,18±0,76	<b>0,048</b>
	7	4,60±0,79	3,84±0,73	<b>0,014</b>
	10	4,78±0,69	3,87±0,69	<b>0,002</b>
	14	4,89±0,66	3,93±0,72	<b>0,001</b>
	21	5,03±0,59	3,92±0,59	<b>0,0001</b>
	28	5,04±0,65	4,32±0,73	<b>0,015</b>
Гемоглобин (г/л)	1	123,77±18,86	114,93±14,07	0,189
	7	120,07±22,42	104,66±12,59	<b>0,041</b>
	10	123,54±19,68	106,06±11,53	<b>0,011</b>
	14	126,69±21,64	109,28±14,26	<b>0,023</b>
	21	128,58±20,39	108,23±16,89	<b>0,013</b>
	28	130,53±21,04	116,00±13,12	<b>0,047</b>
Гематокрит (%)	1	39,79±5,83	33,92±3,59	<b>0,005</b>
	7	39,27±7,22	31,22±3,58	<b>0,002</b>
	10	41,35±6,43	32,01±3,56	<b>0,0001</b>
	14	41,76±5,96	32,87±4,59	<b>0,0001</b>
	21	42,2±5,68	32,33±4,75	<b>0,0001</b>
	28	42,26±5,44	34,90±3,74	<b>0,001</b>
Ретикулоциты (%)	1	27,31±12,11	10,29±6,33	<b>0,0001</b>
	7	24,95±7,96	15,48±9,84	<b>0,011</b>
	10	26,26±13,20	17,06±12,16	0,068
	14	16,10±11,37	16,99±13,58	0,857
	21	11,30±8,22	18,73±8,44	<b>0,036</b>
	28	10,00±7,11	13,41±7,05	0,231

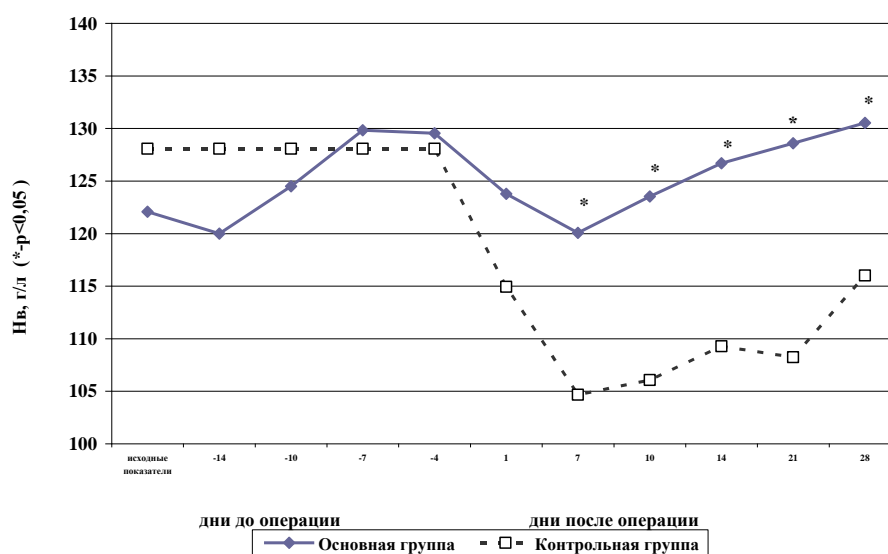


Рис. Динамика показателей гемоглобина

способствовало достоверному улучшению основных гематологических показателей. Кроме того, несмотря на более низкие исходные показатели гемоглобина, в основной группе, после операции отмечено достоверное увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита по сравнению с контрольной группой.

Предлагаемый профилактический метод достоверно уменьшает риск развития послеоперационной анемии после оперативного вмешательства при туберкулезе лёгких.

#### Литература

1. Использование рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемии при туберкулезе лёгких (пилотное исследование) / В.Г. Демихов [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №11. – С. 26-30.
2. Способ прогнозирования развития послеоперационной анемии при плановых торакальных операциях у больных туберкулезом / А.Н. Николаев [и др.] // В поисках оптимальных решений: новые идеи в хирургии и травматологии: сб. науч. тр. – Рязань, 2011. – С. 45-47.
3. Faris P.M. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation / P.M. Faris, M.A. Ritter, R.I. Abels; The American Erythropoietin Study Group // J Bone Joint Surg Am. – 1996. – Vol. 78. – P. 62-72.
4. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it / A. Kumar // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2009. – №76 (Suppl 4). – P. 112-118.
5. Laupacis A. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators / A. Laupacis, D. Fergusson // Transfus Med. – 1998. – Vol. 8. – P. 309-317.
6. The Prevalence and Evolution of Anemia Associated with Tuberculosis / W. Lee [et al.] // J. Korean. Med. Sci. – 2006. – Vol. 21. – P. 1028-1032.
7. Preoperative administration of epoetin alfa to reduce transfusion requirements in elderly patients having primary total hip or knee reconstruction / R.A. Lofthouse [et al.] // J South Orthop Assoc. – 2000. – Vol. 9. – P. 175-181.

8. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST) / E.W. Weber [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2005. – Vol. 22. – P. 249-257.
9. Spahn D.R. Eliminating blood transfusions. New aspects and perspectives / D.R. Spahn // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 93. – P. 242-255.
10. Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery / L. Yazicioglu [et al.] // J Thoac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 741-745.

### PREVENTION OF POSTOPERATIVE ANEMIA IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

*A.N. Nikolaev, V.G. Demikhov, V.L. Dobin, N.V. Inyakova, D.N. Oskin, E.F. Morshchakova*

**The study included 28 patients with pulmonary tuberculosis and a possible postoperative hemoglobin level of less than 120 g/l. For the prevention of postoperative anemia it is used recombinant human erythropoietin alpha and iron (III) hydroxide sucrose complex. Hemoglobin levels were monitored for 4 weeks after surgery and it is estimated the need for blood transfusions. Use of recombinant human erythropoietin and iron sucrose in patients with pulmonary tuberculosis increases basic hematological parameters as compared with the control group, and reduces the risk of postoperative anemia.**

*Keywords: postoperative anemia, recombinant erythropoietin, tuberculosis, surgery.*

Добин В.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Демихов В.Г. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Рязанского филиала "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева".

Морщакова Е.Ф. – д.м.н., проф., засл. врач России, директор Рязанского филиала "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева".

Инякова Н.В. – к.м.н., зам. директора по лечебной работе Рязанского филиала "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева".

Оськин Д.Н. – к.м.н., доц. кафедры фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Николаев А.Н. – врач торакальный хирург, ГБУ РО ОКПТД.  
E-mail: nalex12@mail.ru.