


---



# Результаты использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина и сахара железа для профилактики послеоперационной анемии у больных туберкулезом

А.Н. Николаев

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Обследованы 88 пациентов с туберкулезом легких. Оценивали результаты предоперационного использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина и сахара железа для профилактики послеоперационной анемии у больных туберкулезом. Предложенный метод безопасен и достоверно уменьшает риск развития послеоперационной анемии после оперативного вмешательства при туберкулезе легких.

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

---

## Актуальность

Все хронические инфекции, включая туберкулез, могут приводить к анемии. Многочисленные исследования показали значительную распространенность анемии у пациентов при выявлении туберкулеза и доказали связь анемии с риском смерти у таких больных [5, 8]. Ведущую роль в патогенезе развития анемии при туберкулезе придают подавлению эритропоэза воспалительными медиаторами. Наряду с традиционной химиотерапией, в лечении туберкулеза применяют и хирургические методы. Некоторые из них сопровождаются значительной интраоперационной кровопотерей (частой причиной которой является облитерация плевральной полости и фиброзная трансформация корня легкого), что в дальнейшем ведет к развитию послеоперационной анемии. В настоящее время в клинике наметилась стойкая тенденция к резкому ограничению использования компонентов донорской крови. Альтернативой аллогенному переливанию крови в хирургии являются: аутогемотрансфузия, реинфузия отмытых эритроцитов, применение антифибринолитиков, управляемая гемодилюция [3]. Кроме того, существуют медикаментозные методы профилактики послеоперационной анемии. Дооперационного повышения количества эритроцитов и уровня гемоглобина можно достигнуть назначением препаратов железа и эритропоэтина. В клинической практике рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО) начал успешно применяться с 1987 г. Опубли-

кованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований о том, что введение малых доз рч-ЭПО приводит к увеличению содержания гемоглобина в предоперационном периоде и уменьшению частоты трансфузий, без серьезных побочных явлений [2, 4, 6, 7, 9, 10]. Задачей нашего исследования стала разработка способа профилактики послеоперационной анемии с использованием препаратов железа и эритропоэтина у пациентов с туберкулезом легких.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе мы для объективной оценки вероятности послеоперационной анемии изучили факторы риска развития послеоперационной анемии у больных туберкулезом. На втором этапе проверяли эффективность предложенного метода профилактики.

На первом этапе ретроспективно обследовали группу больных из 60 человек, оперированных ранее в отделении торакальной хирургии ГБУ РО ОКПТД. У половины из этих пациентов в послеоперационном периоде было зафиксировано снижение гемоглобина менее 120 г/л, а у остальных 30 больных такого снижения не отмечалось. В обеих подгруппах были изучены факторы, которые могли бы повлиять на развитие анемии после операции: гемоглобин, гематокрит, лейкоцитоз, СОЭ, возраст, пол, объем оперативного вмешательства, наличие сопутству-



ющих 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 день после операции);

X1 – уровень Hb за 14 дней до операции;

X2 – уровень СОЭ за 14 дней до операции [1].

Для второго проспективного этапа исследования и объективной оценки предлагаемого нами метода профилактики послеоперационной анемии были отобраны 28 пациентов с туберкулезом легких и предполагаемым уровнем гемоглобина после операции менее 120 г/л (на основании уравнения прогноза вероятности анемии). Они были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Больным основной группы для профилактики послеоперационной анемии использовали препараты эритропоетина-альфа подкожно по 600 МЕ/кг 1 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 внутривенно в дозе 100 мг 2 раза в неделю и в день операции. Во время проведения терапии рч-ЭПО контролировали уровень артериального давления, показатели коагулограммы, оценивали жалобы и объективные данные. Для оценки эффективности метода профилактики послеоперационной анемии использовали уровень гемоглобина в течение 4 недель после операции и потребность в гемотрансфузиях. Если уровень Hb в течение 2 недель после введения первой дозы рч-ЭПО повышался более чем на 20 г/л или если его концентрация превышала 140 г/л, препараты отменялись до снижения гемоглобина. Перед введением препаратов исследовались: гемограмма, уровень сывороточного эритропоетина (ЭПО), ферритина сыворотки (ФС), сывороточного железа. В динамике – 2 раза в неделю анализ гемограммы, 1 раз в неделю – исследование ферритина сыворотки. В послеоперационном периоде – исследование 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 течение еще 14 дней.

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 туберкулезом, у 6 были множественные туберкулемы в одной анатомической зоне, у одного пациента – множественные туберкулемы верхних долей легких, и еще у одного – послеоперационная туберкулезная верхушечная эмпиема плевры после атипичной резекции. Все больные получали курсы противотубер-

кулезной терапии длительностью от 0,5 до 14 месяцев. У 7 пациентов рентгенологически определялась полость распада легочной ткани. Семь человек были активными бактериовыделителями (с множественной лекарственной устойчивостью – 6, с поливалентной устойчивостью к противотуберкулезным химиопрепаратам – 1). У 2 пациентов в предоперационном периоде была диагностирована анемия легкой степени тяжести, у 1 – средней степени тяжести. У 4 человек была сопутствующая патология: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения у 2 пациентов, и еще 2 страдали хроническим панкреатитом вне обострения. Пациентам выполнены следующие хирургические вмешательства: верхняя билобэктомия с одномоментной 6-реберной остеопластической торакопластикой – 1, экстраплевральная торакопластика с резекцией I–VI ребер с плеврэктомией и миопластикой полости эмпиемы – 1, 5-реберная 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 4 страдали фиброзно-кавернозным туберкулезом, у 9 были туберкулемы в одной анатомической зоне, у одного были множественные туберкулемы в долей легких. Длительность противотуберкулезной химиотерапии составляла от 1 до 24 месяцев. Полость распада легочной ткани определялась у 5 пациентов. Семеро были бактериовыделителями (из них 4 пациента с множественной лекарственной устойчивостью МБТ). В группе сравнения проведена обычная предоперационная подготовка и выполнены следующие хирургические вмешательства: пневмонэктомия – 2, лобэктомии – 4, 5-реберная остеопластическая торакопластика – 1, атипичных резекций – 7, реампутация культи верхнедолевого бронха – 1.

Объем кровопотери учитывался методом взвешивания салфеток. Показания для послеоперационной гемотрансфузии определялись как острая анемия вследствие массивной кровопотери (25–30 % ОЦК), сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и Ht ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием IBMSPSS 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 контрольной группах, имеющих нормальное распределение, мы использовали параметрический критерий – T-критерий для независимых выборок (двухвыборочный t-критерий). Переменные для одной группы наблюдения сравнивали с помощью T-критерия для парных выборок (зависимый t-критерий). Данные, имеющие нормальное распределение, представлены как  $M$  (среднее)  $\pm \sigma$  (среднеквадратичное отклонение).



## Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя результаты лечения больных в ретроспективной группе, мы выяснили, что в течение 3 лет после хирургического вмешательства в группе с анемией удалось добиться полного излечения туберкулеза у 13 (43,3 %) пациентов, у 5 больных произошло обострение туберкулеза, у 2 пациентов произошел рецидив туберкулезного процесса, 3 пациента умерли от туберкулеза, 5 человек умерли от сердечно-сосудистых событий и болезней ЖКТ. В группе без анемии после операции удалось добиться полного излечения туберкулеза у 28 (93,3 %) больных ( $p < 0,001$ ), а 2 пациента выбыли для продолжения лечения в другие регионы.

В проспективном исследовании большинство параметров в основной группе имеют нормальное распределение. Исходные гематологические показатели 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 двухнедельной 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 первые 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 первые 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 первые сутки составил  $39,79 \pm 5,83$  % и через 4 недели достиг уровня  $42,27 \pm 5,45$  %. Уровень ретикулоцитов в первые 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 первые 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 крово-



Рисунок. Динамика показателей гемоглобина



Таблица. Сравнительная характеристика основных послеоперационных гематологических показателей

Показатель	Дни после операции	Группы		p
		основная (n = 13), M ± y	контрольная (n = 15), M ± y	
Эритроциты (Ч10 <sup>12</sup> /л)	1	4,70 ± 0,54	4,18 ± 0,76	0,048
	7	4,60 ± 0,79	3,84 ± 0,73	0,014
	10	4,78 ± 0,69	3,87 ± 0,69	0,002
	14	4,89 ± 0,66	3,93 ± 0,72	0,001
	21	5,03 ± 0,59	3,92 ± 0,59	0,0001
	28	5,04 ± 0,65	4,32 ± 0,73	0,015
Гемоглобин (г/л)	1	123,77 ± 18,86	114,93 ± 14,07	0,189
	7	120,07 ± 22,42	104,66 ± 12,59	0,041
	10	123,54 ± 19,68	106,06 ± 11,53	0,011
	14	126,69 ± 21,64	109,28 ± 14,26	0,023
	21	128,58 ± 20,39	108,23 ± 16,89	0,013
	28	130,53 ± 21,04	116,00 ± 13,12	0,047
Гематокрит (%)	1	39,79 ± 5,83	33,92 ± 3,59	0,005
	7	39,27 ± 7,22	31,22 ± 3,58	0,002
	10	41,35 ± 6,43	32,01 ± 3,56	0,0001
	14	41,76 ± 5,96	32,87 ± 4,59	0,0001
	21	42,2 ± 5,68	32,33 ± 4,75	0,0001
	28	42,26 ± 5,44	34,90 ± 3,74	0,001
Ретикулоциты (‰)	1	27,31 ± 12,11	10,29 ± 6,33	0,0001
	7	24,95 ± 7,96	15,48 ± 9,84	0,011
	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	0,036
	28	10,00 ± 7,11	13,41 ± 7,05	0,231

потеря составила от 133 до 1133 мл, в среднем 438,47 ± 312,25 мл.

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

При сравнении послеоперационных гематологических показателей в группах установлено, что достоверно выше в основной группе количество эритроцитов начиная с 1-го до 28-го дня после хирургического вмешательства, уровень гемоглобина – с 7-го по 28-й день, уровень гематокрита – с 1-го по 28-й день, количество ретикулоцитов – с 1-го по 7-й день. Послеоперационные уровни ферритина на протяжении 4 недель после операции достоверно не различаются.

Побочных эффектов на введение эпоэтина-альфа и сахара железа не было. У 10 пациентов в основной группе осложнений не зафиксировано. У одного пациента после остеопластической торакопластики развился ателектаз легкого на стороне операции, который был успешно разрешен с помощью ФБС. У одного пациента в первые сутки после остеопластической торакопласти-



ки с верхней билобэктомией по поводу ФКТ произошло обострение язвенной болезни желудка. В контрольной группе пациенту на 5-е сутки после пневмонэктомии в связи с возникшими показаниями (снижение гемоглобина менее 70 г/л) была перелита одна доза (283 мл) эритроцитарной массы.

Ретроспективный анализ показал, что у больных туберкулезом с послеоперационной анемией, по сравнению с такими же больными без анемии, достоверно чаще происходила реактивация специфического процесса и смерть как от туберкулеза, так и от соматической патологии. Другими словами, послеоперационная анемия у больных туберкулезом является предиктором как его неблагоприятного течения, так и в дальнейшем смерти от него.

Разработанная математическая модель вероятности послеоперационной анемии позволяет заранее отбирать пациентов для ее профилактики. Назначение препаратов рч-ЭПО и внутривенных препаратов железа за 2 недели до операции способствовало достоверному увеличению гемоглобина. Кроме того, несмотря на более низкие исходные показатели гемоглобина и более высокую кровопотерю, в группе применения эритропоэтина после операции отмечено достоверное увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита по сравнению с контрольной группой. Способ применения малых доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина и сахара железа у больных туберкулезом легких перед хирургическими вмешательствами безопасен и эффективен, что позволяет избежать послеоперационной анемии и прогнозировать благоприятный исход лечения.

## Выводы

1. Анемия в послеоперационном периоде у больных туберкулезом выступает достоверным предиктором реактивации специфического процесса и смерти от него и сопутствующей нетуберкулезной патологии.

2. С помощью разработанного нами уравнения можно прогнозировать вероятность послеоперационной анемии у больных туберкулезом и проводить их отбор для ее профилактики.

3. Разработанный нами метод профилактики послеоперационной анемии с использованием препаратов рч-ЭПО и сахара железа за 2 недели безопасно и достоверно увеличивает дооперационный уровень гемоглобина у больных туберкулезом.

4. Предложенный метод достоверно уменьшает риск развития послеоперационной анемии после оперативного вмешательства при туберкулезе легких и способствует прочному заживлению специфического процесса.

## Литература

1. Николаев А.Н., Демихов В.Г., Добин В.Л. и др. Способ прогнозирования развития послеоперационной анемии при плановых торакальных операциях у больных туберкулезом // В поисках оптимальных решений: новые идеи в хирургии и травматологии: сборник научных трудов. – Рязань, 2011. – С. 45–47.
2. Faris P.M., Ritter M.A., Abels R.I. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group // J Bone Joint Surg Am. 1996. Vol. 78. P. 62–72.
3. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2009. Vol. 76 (4). P. 112–118.
4. Laupacis A., Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators // Transfus Med. 1998. Vol. 8. P. 309–317.
5. Lee W., Kang Y.A., Yoon Y.S. et al. The Prevalence and Evolution of Anemia Associated with Tuberculosis // J. Korean. Med. Sci. 2006. Vol. 21. P. 1028–1032.
6. Lofthouse R.A., Boitano M.A., Davis J.R., et al. Preoperative administration of epoetin alfa to reduce transfusion requirements in elderly patients having primary total hip or knee reconstruction // J South Orthop Assoc. 2000. Vol. 9. P. 175–181.
7. Weber E.W.G., Slappendel R., Hemon Y., et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST) // European Journal of Anaesthesiology. 2005. Vol. 22. P. 249–257.
8. Sheila Isanaka, Ferdinand Mugusi, Willy Urassa et al. Iron Deficiency and Anemia Predict Mortality in Patients with Tuberculosis // J Nutr. 2012. Vol. 142 (2). P. 350–357.
9. Spahn D.R. Eliminating blood transfusions. New aspects and perspectives // Anesthesiology. 2000. Vol. 93. P. 242–255.
10. Yazicioglu L., Eryilmaz S., Sirlak M. et al. Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery // J Thoac Cardiovasc Surg. 2001. Vol. 122. P. 741–745.

## Results the use of recombinant human erythropoietin and iron sucrose to prevent postoperative anemia in patients tuberculosis

*A.N. Nikolaev*

*Ryazan State Medical University named I.P. Pavlov,  
Department phthisiopulmonology*

The study included 88 patients with pulmonary tuberculosis. Evaluated the results of preoperative use of rh EPO and iron sucrose for the prevention of postoperative anemia in patients with tuberculosis. The offered method is safe and authentically reduces the risk of postoperative anemia after surgery in pulmonary tuberculosis.

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