

ви ассоциаций микроорганизмов с преобладанием бактериально-бактериальных при ИЭ и бактериально-грибковых при ВИЭ является этиологической особенностью инфекционных эндокардитов на современном этапе. Сегодня этиология ИЭ и ВИЭ характеризуется лидированием *S.epidermidis* среди выделенных стафилококков и *S.mitis* среди стрептококков. Отмечается увеличение значения энтерококка в этиологии у больных ВИЭ. Выявленная в гемокультурах микстинфекция характеризовалась наличием двух или трех возбудителей, сочетанием бактерий, как аэробных с аэробными, так и аэробных с анаэробными в одной гемокультуре. Замечен рост этиологической значимости грамположительной палочковой флоры, грибов и полимикробности инфекции, циркулирующей в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров В.В., Полозова Р.И., Каргальцева Н.М. О причинах лихорадочных состояний у больных кардиологической клиники // Тер.Архив. — 1993, деп в ГУНМБ 6.09.93., Д 23620.
2. Федоров В.В., Рубашкина Е.И., Каргальцева Н.М. и др. Инфекционный эндокардит, Мет. реком. МЗ РФ. — Санкт-Петербургу. — 1994. — с. 33.

3. Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S.J. et.al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // J. of Antimicrob.Chemother. — 2012. — 67. — P. 269-289.
4. Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis // Heart. — 2006. — 92. — P. 879-885.
5. Knoll B., Tleyjeh J.M., Steckelberg J.M. et al. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridians group Streptococci // Clin. Infect. Dis. — 2007. — 44. — P. 1585-1592.
6. Vandenesch F., Etienne J., Reverdy M.E. et.al. Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis: report of 11 cases and review // Clin. Infect. Dis. — 1993. — 17. — P. 871-876.
7. Vandenesch F., Eykyn S.J., Etienne J. et.al. Skin and postsurgical wound infections due to Staphylococcus lugdunensis // Clin. Microb. Infect. — 1995. — 1. — P. 73-74.
8. Celard M., Lelievre H., Obadia J.F. et.al. Long-standing bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus lugdunensis in a patient with an implantable cardioverter defibrillator // Clin. Microb. Infect. — 1997. — 3. — P. 387-388.
9. Ellis M.E., Al-Abdely H., Sandridge A. et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995 // Clin. Infect. Dis. — 2001. — 32. — P. 50-62.
10. Coppen M.J., Noble C.J., Aubrey C. Evaluation of buffy-coat microscopy for the early diagnosis of bacteraemia // J. of Clinical Pathology. — 1982. — 34. — P. 1375-1377.
11. Rajendra Prasad B.P.M., Basavaraj K.N. et al. Rapid diagnosis of neonatal septicemia by buffy coat smear examination and C-reactive protein test in correlation with blood culture // Int. J. Biol. Med. Res. — 2012. — 3. — P. 1658-1661.
12. Кочеров В.И., Каргальцева Н.М., Гуревич В.С. и др. Принципы бактериологического исследования крови больных инфекционным эндокардитом, Мет. реком. РСФСР. — Ленинград. — 1990. — с. 23.

УДК 616.24-002.5:616.155.194:616-089.161.1

Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина для профилактики послеоперационной анемии при туберкулезе легких

А.Н. НИКОЛАЕВ, В.Г. ДЕМИХОВ, В.Л. ДОБИН, Н.В. ИНЯКОВА, Е.Ф. МОРЩАКОВА

Областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Рязань
Рязанский филиал Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Николаев Алексей Николаевич

врач-торакальный хирург

390048, г. Рязань, ул. Новоселов, д. 33г, кв. 114

тел. 8-920-638-96-21, e-mail: nalex12@mail.ru

Обследованы 22 пациента с туберкулезом легких и предпологаемым 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 туберкулезом легких способствует увеличению основных гематологических показателей по сравнению с контрольной группой и уменьшает вероятность развития послеоперационной анемии.

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



Use of recombinant human erythropoietin for prevention of postoperative anemia in case of pulmonary tuberculosis

A.N. NIKOLAEV, V.G. DEMIKHOV, V.L. DOBIN, N.V. INYAKOVA, E.PH.MORSCHAKOVA

Ryazan Regional Clinical TB Dispensary

Ryazan branch of the Federal Scientific and Clinical Center of Children Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogachev

Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov

The study included 22 patients with pulmonary tuberculosis and presumptive hemoglobin level post surgery of less than 120 g/l. For the prevention of postoperative anemia was used the recombinant human erythropoietin alpha and iron (III) hydroxide sucrose complex. Within four weeks level of hemoglobin after surgery and the need for blood transfusions was accessed. 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.

Key words: postoperative anemia, recombinant erythropoietin, tuberculosis, surgery.

У пациентов с туберкулезом нередко развивается анемия хронических болезней. Кроме того, некоторые противотуберкулезные препараты (изониазид, пиразинамид, рифампицин) также могут способствовать развитию анемии. Несмотря на совершенствование хирургической техники и применение малоинвазивных методик, целый ряд хирургических вмешательств при различных формах туберкулеза носит довольно травматичный характер, что ведет к значительным кровопотерям и развитию послеоперационной анемии. Последняя, в свою очередь, может оказывать неблагоприятное воздействие на течение всего послеоперационного периода, увеличивая частоту осложнений, включая и обострение туберкулезного процесса. В подобных случаях аллогенная гемотрансфузия может являться жизненно важной процедурой во многих клинических ситуациях. Однако до сих пор не устранен риск переноса с кровью некоторых вирусных агентов, к сожалению, не выявляемых с помощью современных скрининговых методов. Кроме того, переливание крови оказывает определенный иммуносупрессивный эффект [1, 2, 3] и это может способствовать активации туберкулеза у реципиента. Предоперационная заготовка аутокрови сокращает применение донорской, но не всегда выполнима у ослабленных туберкулезной инфекцией пациентов.

В ряде исследований [4-9] 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-ЭПО у пациентов с хроническим туберкулезом, осложненным анемией [10].

Задача исследования — разработать новый эффективный способ профилактики послеоперационной анемии у пациентов, готовящихся к фтизиохиргическим вмешательствам.

Материалы и методы

Для выявления независимых факторов прогноза развития послеоперационной анемии изучили ретроспективно гомогенную группу из ранее оперированных больных легочным туберкулезом. В нее вошли 60 пациентов, причем у 30 из них было отмечено снижение гемоглобина ниже 120 г/л в течение 30 дней после операции, а у остальных 30 такого снижения не наблюдалось. В обеих подгруппах оценены следующие возможные прогностические факторы: гемоглобин, гематокрит, лейкоцитоз, СОЭ за 30 и 14 дней до операции, возраст, пол, объем 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: $Y = 40,30238 + 0,62990 \times X_1 - 0,45884 \times X_2$, где 40,30238 — константный показатель, Y — рассчитываемый уровень послеоперационного гемоглобина (через 1 день после операции), X_1 — уровень Hb за 14 дней до операции, X_2 — уровень СОЭ за 14 дней до операции [11].

С помощью этого уравнения в исследование включены 22 пациента с туберкулезом легких и предполагаемым уровнем гемоглобина после операции <120 г/л. В состав основной груп-

пы вошли 12 пациентов в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст $35,5 \pm 2,86$), из них 5 мужчин (41,2%) и 7 женщин (58,3%), со следующими гематологическими показателями: эритроциты — $4,67 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — $122,08 \pm 5,41$ г/л, гематокрит — $38,75 \pm 1,84\%$, ЭПО — $10,78 \pm 2,39$ МЕ/л, ферритин сыворотки — $38,65 \pm 10,07$ мг/л, сывороточное железо — $13,18 \pm 3,41$ мкмоль/л. Страдали фиброзно-кавернозным туберкулезом 4 пациентов, 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 противотуберкулезной терапии длительностью от 0,5 до 14 месяцев. У 6 пациентов рентгенологически определялась полость. Семь человек были активными бактериовыделителями (с множественной лекарственной устойчивостью — 5, с поливалентной устойчивостью к противотуберкулезным химиопрепаратам — 2). У двух пациентов в предоперационном периоде была диагностирована анемия легкой степени тяжести, у одного средней степени тяжести. У трех человек была сопутствующая патология: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у двоих пациентов, у двух хронический панкреатит и один пациент страдал панкреатогенным сахарным диабетом.

В группу сравнения вошли 10 человек в возрасте от 32 до 56 лет (средний возраст $42,4 \pm 2,81$), из них 5 мужчин (50%) и 5 женщин (50%) со следующими гематологическими показателями: эритроциты — $4,52 \pm 0,19 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — $127,8 \pm 4,38$ г/л, гематокрит — $36,99 \pm 0,86\%$, ЭПО — $9,4 \pm 4,4$ МЕ/л, ферритин сыворотки — $98,03 \pm 51,28$ мг/л, сывороточное железо — $9,92 \pm 1,31$ мкмоль/л. Из них 3 страдали фиброзно-кавернозным туберкулезом (у одного с рецидивирующим легочным кровотечением), у 5 были туберкулемы в одной анатомической зоне, у одного были множественные туберкулемы в долей легких. Длительность противотуберкулезной химиотерапии составляла от 1 до 24 месяцев. Полость определялась у 4 пациентов. Были бактериовыделителями 6 — из них четыре пациента с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Из исследования были исключены пациенты с ВИЧ-инфекцией. 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. Они 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. № 014041/01) внут-

ривенно в стандартной 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 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% и возникновением циркуляторных нарушений.

В лаборатории Рязанского филиала научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии исследовались — перед введением препаратов: гемограмма, уровень сывороточного эритропоэтина (ЭПО), ферритина сыворотки (ФС), сывороточного железа. В динамике — 2 раза в неделю анализ гемограммы, 1 раз в неделю — исследование ферритина сыворотки. Объем кровопотери учитывался методом М.А. Либова. 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 течении еще 14 дней.

Показатели гемограммы (30 параметров), включая уровень гемоглобина (Hb), количество ретикулоцитов (Rt), эритроцитов (RBC), тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Япония); СЖ, ОЖСС и СРБ — на автоматическом биохимическом анализаторе «Accent 300» (Польша) с использованием реактивов фирмы Cormay (Польша); уровень ферритина сыворотки — на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Access» фирмы Becton Coulter (США) с использованием наборов фирмы Becton Coulter (США); уровень сывороточного ЭПО — методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре «Stat Fax 3200» (США) с использованием коммерческих наборов «EPO ELISA» фирмы Biomerica (Германия), чувствительность $< 1,2$ МЕ/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных средств Microsoft Excel и Statistica 6.0. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты

В основной группе в результате двухнедельной предоперационной подготовки уровень эритроцитов увеличился с $4,67 \pm 0,16$ до $5,20 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$, гемоглобина с $122,08 \pm 5,41$ до $131,27 \pm 3,77$ г/л, ретикулоцитов с $9,26 \pm 1,18$ до $28,61 \pm 2,65\%$, сывороточного ферритина с $38,65 \pm 10,07$ до $67 \pm 11,13$ мг/л. Пациентам выполнены следующие хирургические вмешательства: верхняя билобэктомия с одномоментной 6-ти - реберной остеопластической торакопластикой — 1, экстраплевральная торакопластика с резекцией I-VI ребер с плеврэктомией и миопластикой полости эмпиемы — 1, 5-ти-реберная остеопластическая торакопластика — 2, лобэктомия — 3, атипичная резекция — 5. Длительность хирургических вмешательств составила в среднем $115,9 \pm 16,22$ мин. Интраоперационная кровопотеря составила от 165 до 1350 мл, в среднем $455,72 \pm 113,84$ мл.



В группе сравнения проведена обычная предоперационная подготовка и выполнены следующие хирургические вмешательства: пневмонэктомия — 2, лобэктомия — 2, атипичная резекция — 5, реампутация культи верхнедолевого бронха — 1. Длительность операций была в среднем $98,5 \pm 27,64$ минут. Интраоперационная кровопотеря составила от 150 до 770 мл, в среднем $381,1 \pm 91,15$ мл.

В ходе анализа гематологических показателей у пациентов в основной группе выявлено, что уровень эритроцитов в крови в 1 сутки после оперативного вмешательства составил $4,78 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$ и через 4 недели достиг уровня $5,15 \pm 0,19 \times 10^{12}/л$. Уровень гемоглобина в 1 сутки составил $121,81 \pm 5,94$ г/л и через 4 недели достиг уровня $129,9 \pm 6,88$ г/л. Уровень гематокрита в 1 сутки составил $39,97 \pm 1,91\%$ и через 4 недели достиг уровня $42,64 \pm 1,76\%$. Уровень ретикулоцитов в 1 сутки составил $26,03 \pm 3,69\%$ и через 4 недели снизился до $8,78 \pm 2,11\%$. Уровень сывороточного ферритина на первой послеоперационной неделе составил $289,59 \pm 130,51$ мг/л и через 4 недели снизился до $119,04 \pm 37,17$ мг/л. Снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л в 1 сутки после операции было установлено у 4 пациентов (33,33%). Переливания эритроцитарной массы пациентам в основной группе не потребовались.

В контрольной группе выявлено, что уровень эритроцитов в крови в 1 сутки составил $3,95 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$ и к концу 4 недели — $3,96 \pm 0,16 \times 10^{12}/л$; уровень гемоглобина в 1 сутки $117,33 \pm 4,91$ г/л и через 4 недели — $116 \pm 4,86$ г/л; уровень гематокрита в 1 сутки $33,48 \pm 1,2\%$ и через 4 недели — $33,67 \pm 1,22\%$, уровень ретикулоцитов в 1 сутки $8,76 \pm 1,42\%$ и к концу 4 недели — $14,52 \pm 2,77\%$; уровень сывороточного ферритина на первой послеоперационной неделе $333,72 \pm 201,84$ мг/л и через 4 недели снизился до $89,72 \pm 31,85$ мг/л. Снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л в 1 сутки после операции было установлено у 6 пациентов (60 %).

Побочных эффектов на введение эпоэтина альфа и сахара железа не было. У десяти 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 1 сутки после остеопластической торакопластики с верхней билобэктомией по поводу ФКТ произошло обострение язвенной болезни желудка с ее перфорацией, и он был экстренно оперирован (ушивание перфоративной язвы).

В контрольной группе пациенту на 5-е сутки после пневмонэктомии в связи с возникшими показаниями (снижение гемоглобина менее 70 г/л) была перелита 1 доза эритроцитарной массы.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют говорить о безопасности применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больных туберкулезом перед хирургическими вмешательствами. Обе обследованные группы пациентов сопоставимы по тяжести заболевания и видам хирургических вмешательств и сопутствующей патологии.

Назначение препаратов рч-ЭПО и внутривенных препаратов железа в основной группе за 2 недели до операции способствовало увеличению основных гематологических показателей. Кроме того, несмотря на более низкие исходные показатели гемоглобина и более высокую кровопотерю, в основной группе, с 7 по 21 дни послеоперационного периода, отмечено достоверное увеличение уровня гемоглобина ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Одна гемотрансфузия на 10 наблюдений (10%) в контрольной группе пока не позволяет судить о влиянии этого метода на предотвращение переливаний крови, тем не менее гемотрансфузий в основной группе не было. В настоящее время наше исследование продолжается.

Таким образом, использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в сочетании с внутривенными препаратами железа за 14 дней до оперативного вмешательства у пациентов с туберкулезом легких способствует увеличению количества эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, и ферритина сыворотки, по сравнению с контрольной группой. Данный профилактический метод позволяет значительно уменьшить вероятность развития послеоперационной анемии после оперативного вмешательства при туберкулезе легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang H., Hall G.A., Geerts W.H. et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection // *Vox Sang.* — 2000. — Vol. 78. — P. 13-18.
2. Innerhofer P., Luz G., Spötl L. et al. Immunologic changes after transfusion of autologous or allogeneic buffy coat poor versus white cell-reduced blood to patients undergoing arthroplasty. I. Proliferative T-cell responses and the balance of helper and suppressor T cells // *Transfusion.* — 1999. — Vol. 39. — P. 1089-1096.
3. Landers D.F., Hill G.E., Wong K.C. et al. Blood transfusion-induced immunomodulation // *Anesth Analg.* — 1996. — Vol. 82. — P. 187-204.
4. 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.
5. Laupacis A., Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators // *Transfus. Med.* — 1998. — Vol. 8. — P. 309-317.
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. Spahn D.R. Eliminating blood transfusions. New aspects and perspectives // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 93. — P. 242-255.
9. Yazicioglu L., Eryilmaz S., Sirlak M. et al. Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 122. — P. 741-745.
10. Демидов В.Г., Инякова Н.В., Кравцова Н.Б. и др. Использование рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемии при туберкулезе легких (пилотное исследование) // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011. — № 11. — С. 26-30.
11. Николаев А.Н., Демидов 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 РГМУ. — 2011. — С. 45-47.