



## ЛЕКЦИЯ

# Кровесбережение в периоперационном периоде

О.В. Рогачевский<sup>1</sup>, Ю.Г. Паяниди<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

<sup>3</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова

Предоперационная анемия часто встречается в клинической практике и ухудшает исходы оперативного лечения. В статье рассматриваются современные подходы к кровесбережению в периоперационном периоде на основе последних рекомендаций Европейского и Американского обществ анестезиологов.

**Ключевые слова.** *Предоперационная анемия, препараты железа, гемотрансфузии, кровесбережение.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 78-84.**

**А**немия часто встречается в предоперационном периоде и ассоциируется с ухудшением исходов оперативных вмешательств, в том числе с увеличением послеоперационной летальности [1,2]. Высокая частота анемии у больных, нуждающихся в плановом или неотложном оперативном лечении, отражает распространенность этого состояния в общей популяции и зависит от пола, возраста, показания к операции, наличия сопутствующих заболеваний, критериев диагноза анемии и других факторов [3]. По данным эпидемиологических исследований, частота анемии достигала 76% у больных колоректальным раком [4], 24-44% перед протезированием тазобедренного и коленного суставов [5], 22-30% перед операциями на сердце [6] и 13% у онкологических больных [7]. У женщин частота анемии в целом по крайней мере в 2,5 раза выше, чем у мужчин [8], что связано с высокой распространенностью железодефицита на фоне регулярной потери крови при менструациях, а также кровотечений при гинекологических заболеваниях (миоме

матки, эндометриозе и др). Соответственно, предоперационная анемия особенно часто встречается в гинекологической практике (20-60% женщин) [9]. После операции частота и тяжесть анемии обычно увеличиваются вследствие кровопотери в периоперационном периоде, а также воспалительного ответа, сопровождающегося увеличением концентрации гепцидина — гормона, подавляющего всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из депо и макрофагов и способствующего развитию дефицита железа [10]. Например, по данным многоцентрового исследования PREPARE, проводившегося в Европейских странах, частота анемии после ортопедических операций возрас- тала с 14,1 до 85,8% [11].

Эффективный метод лечения анемии, развивающейся в периоперационном периоде, — трансфузии донорской крови или ее компонентов, однако они дают кратковременный эффект и могут сопровождаться серьезными осложнениями, поэтому проводить гемотрансфузию следует только в том случае, если она на самом деле необходима [12]. Важное значение имеет внедрение кровесберегающих технологий, которые позволяют предупредить развитие или нарастание анемии в периоперационном периоде и, соответственно, избежать необходимости в трансфузиях крови или ее компонентов.

### **Анемия — предиктор неблагоприятных исходов оперативного вмешательства**

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что анемия в периоперационном периоде способствует развитию ишемии миокарда и ассоциируется с увеличением риска смерти и других осложнений,

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

## ЛЕКЦИЯ

прежде всего сердечно-сосудистых, после любых оперативных вмешательств, особенно у людей пожилого возраста [3]. В крупном ретроспективном исследовании были проанализированы исходы некардиохирургических вмешательств в зависимости от наличия предоперационной анемии у 227425 пациентов в возрасте в среднем 56,4 года (от 16 до 90) [13]. Анемия была выявлена у 30,4% из них. Скорректированный риск смерти в течение 30 дней после операции у пациентов с анемией значительно увеличился (1,42, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-1,54) по сравнению с таковым у больных с нормальной концентрацией гемоглобина. Более того, предоперационная анемия ассоциировалась с увеличением суммарного риска других послеоперационных осложнений (со стороны сердца, легких, ЦНС и других органов). При многофакторном анализе предоперационная анемия оставалась независимым предиктором смерти и других осложнений. Необходимо подчеркнуть, что значительное увеличение риска неблагоприятных исходов, включая смерть, отмечалось у пациентов не только с умеренной/тяжелой, но и легкой анемией, а влияние ее на течение послеоперационного периода не зависело от возраста, пола больных или типа хирургического вмешательства, но было более выраженным при наличии других факторов риска (таких как пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания).

В ретроспективном исследовании, проводившемся в 28 европейских странах у 39309 больных, частота анемии перед некардиохирургическими вмешательствами, также была высокой как у женщин (26,5%), так и мужчин (31,1%) [14]. С помощью многофакторного анализа было показано, что тяжелая и умеренная предоперационная анемия сопровождалась увеличением риска госпитальной смерти (отношение шансов 2,82; 95% ДИ 2,06-3,85; и 1,99; 95% ДИ 1,67-2,37, соответственно) по сравнению с таковым у пациентов с нормальным содержанием гемоглобина.

Сходные данные были получены и в других исследованиях. T. Richards и соавт. [15] оценивали влияние предоперационной анемии на риск осложнений и смерти в течение 30 дней после гинекологических операций у 12836 женщин. Частота анемии перед вмешательствами составила 24%. Наличие ее ассоциировалось с увеличением риска смерти (отношение рисков 2,40; 95% ДИ 1,06-5,44) и суммарного риска осложнений (отношение рисков 1,80; 95% ДИ 1,45-2,24). У женщин с анемией авторы выявили увеличение риска развития практически всех изученных послеоперационных осложнений, в том числе со стороны системы дыхания, ЦНС, почек, раны, а также сепсиса и венозных тромбозов. При этом периоперационные гемотрансфузии не устраняли риск неблагоприятных исходов, ассоциировавшихся с анемией.

A. Fowler и соавт. [16] провели мета-анализ 24 исследований, в которых изучалось клиническое значение предоперационной анемии у 949445 больных. Анемия имела у 39,1% из них и ассоциировалась с увеличени-

ем риска смерти (отношение рисков 2,90; 95% ДИ 2,30-3,68), острого повреждения почек (3,75; 95% ДИ 2,95-4,76) и инфекций (1,93; 95% ДИ 1,17-3,18), а также частоты гемотрансфузий (5,04; 95% ДИ 4,12-6,17).

Таким образом, в клинических исследованиях предоперационная анемия вызывала увеличение риска смерти и других послеоперационных осложнений в ближайшие сроки после различных хирургических вмешательств. Неблагоприятные эффекты анемии на течение послеоперационного периода, вероятно, связаны с нарастанием ишемии органов и тканей, хотя точный механизм ее эффекта не установлен.

### Осложнения гемотрансфузий после операций

Одна из основных целей кровесбережения в периоперационном периоде — снижение потребности в гемотрансфузиях, которые могут привести к серьезным осложнениям, в том числе острым иммунным (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические реакции и гемотрансфузионное острое поражение легких) и неиммунным (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия), отсроченным иммунным (гемолитические, болезнь “трансплантат против хозяина”, посттрансфузионная пурпура) и неиммунным (гемосидероз) [17,18]. Гемотрансфузии могут вызвать аллергические реакции, которые в большинстве случаев легкие (зуд, крапивница), хотя возможно развитие и тяжелых анафилактических реакций. R. Domen и G. Hoeltge [19] проанализировали 1613 нежелательных реакций, развившихся на фоне трансфузий в крупной университетской больнице. Доля аллергических реакций составила 17%. Тяжелые аллергические реакции наблюдались у 21 пациента (7,7% аллергических реакций и 1,3% всех реакций), однако случаев смерти, непосредственно связанных с трансфузией, не зарегистрировали. В США в 2010-2012 гг. среди 5136 осложнений крови в 77 лечебных учреждениях, преобладали аллергические (46,8%) и фебрильные негемолитические (36,1%) реакции [20]. 7,2% из них были тяжелыми или угрожающими жизни, а 0,1% — закончились летальным исходом. Самой высокой частотой нежелательных реакций была после трансфузий тромбоцитной массы. При гемотрансфузиях возможно заражение вирусами гепатита В и С и иммунодефицита человека и некоторыми другими микроорганизмами, хотя сегодня риск инфицирования очень низкий благодаря внедрению чувствительных методов скрининга доноров [21]. При нарушении правил асептики гемотрансфузия может осложниться бактериальными инфекциями, хотя они также встречаются редко [22]. Тяжелые осложнения трансфузий включают в себя циркуляторную перегрузку (TACO — transfusion-associated circulatory overload) и гемотрансфузионное острое повреждение легких (TRALI — transfusion-related acute lung injury), которые

характеризуются развитием острой дыхательной недостаточности, гипоксии и отека легких [23]. Циркуляторная перегрузка – это гидростатический феномен, который чаще развивается у пожилых людей и пациентов с нарушениями функции сердца и/или почек, в то время как гемотрансфузионное острое повреждение легких представляет собой иммунное осложнение, обусловленное накоплением и активацией нейтрофилов в легких, триггером которых могут быть антитела к антигенам лейкоцитам [24]. Активированные лейкоциты выделяют оксидазы и другие биологически активные вещества, которые вызывают повреждение эндотелия, увеличение проницаемости капилляров и трансудацию жидкости [25]. Летальность при гемотрансфузионном остром повреждении легких достигает 5-25% [26,27]. Результаты крупного американского ретроспективного исследования показали, что трансфузия даже одной единицы эритроцитной массы в день операции или на следующие сутки ассоциируется с увеличением риска развития периоперационного инсульта/инфаркта миокарда (скорректированное отношение рисков 2,33; 95% ДИ 1,90-2,86), которое было более выраженным в случае трансфузии 4 единиц и более [28].

Возможные осложнения трансфузий компонентов крови, конечно, не могут служить основанием для отказа от этого метода лечения в случае необходимости, но определяют важность разработки и внедрения других методов коррекции анемии в периоперационном периоде.

### Обследование пациента перед операцией

Данные медицинского анамнеза и результаты лабораторных тестов перед операцией позволяют предсказать потерю крови в периоперационном периоде и нежелательные эффекты трансфузий компонентов крови. В руководстве Американского общества анестезиологов по кровесбережению в периоперационном периоде содержатся следующие рекомендации по обследованию пациентов перед оперативным вмешательством [29]:

- Анализ медицинского и семейного анамнеза (гемотрансфузии в анамнезе, нарушения свертывания крови, вызванные лекарствами, в том числе варфарином, другими антикоагулянтами, антиагрегантами, врожденные коагулопатии, тромботические осложнения, факторы риска ишемии органов, которые могут повлиять на выбор пороговой концентрации гемоглобина, являющейся показанием к трансфузии эритроцитной массы).
- Результаты лабораторных тестов, включая содержание гемоглобина, гематокрит и профиль коагуляции, а также другие показатели в зависимости от основного заболевания.
- Физическое обследование (например, экхимозы, петехии, бледность).
- По возможности обследовать пациента следует заранее (за несколько дней или недель), чтобы иметь время для его подготовки к операции.

### Отмена антитромботических средств

В настоящее время значительная часть людей среднего и пожилого возраста постоянно принимают антитромботические средства для профилактики атеротромботических (аспирин, клопидогрел и другие антиагреганты) и тромбоземболических (антикоагулянты) осложнений. Лечение подобными препаратами способствует увеличению операционной кровопотери и риска геморрагических осложнений после вмешательства, поэтому их целесообразно отменить за несколько дней до операции [29], хотя эксперты Европейского общества анестезиологов полагают, что терапия аспирином в большинстве случаев может быть продолжена в периоперационном периоде [12]. При выборе срока отмены и возобновления антитромботической терапии следует учитывать риск не только кровотечений, но и тромботических осложнений. Например, антикоагулянты нет необходимости отменять перед операциями на коже и полости рта, гастроскопией и колоноскопией (даже если планируется биопсия, но не полипэктомия), удалением катаракты [29]. В других случаях антикоагулянтную терапию следует прервать за 5 дней до операции. При высокой угрозе тромботических осложнений показано подкожное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в течение трех дней до хирургического вмешательства [12]. Более подробная информация содержится в инструкциях по применению соответствующих антитромботических препаратов и рекомендациях профессиональных обществ по антитромботической терапии.

### Лечение предоперационной анемии

Как указано выше, анемия встречается в среднем у каждого третьего пациента, нуждающегося в оперативном лечении, и сопровождается увеличением риска развития послеоперационных осложнений, в том числе смерти. В связи с этим перед хирургическими вмешательствами необходимо измерить концентрацию гемоглобина и по возможности скорректировать анемию, если это позволяет время [12,29]. Эксперты Европейского общества анестезиологов рекомендуют оценивать наличие анемии за 4-8 недель до плановой операции [12], так как это срок является достаточным для эффективного ее лечения. В клинической практике чаще всего встречается железодефицитная анемия, которая может быть связана с хронической кровопотерей, например, обильными менструациями, недостаточным поступлением железа с пищей или нарушением его всасывания в кишечнике. При нормальном или даже повышенном содержании железа в организме может наблюдаться его функциональный дефицит, обусловленный увеличением потребности костного мозга при стимуляции эритропоэза. Надежным показателем железодефицита является снижение сывороточной концентрации ферритина менее 30 мкг/л [30]. Если этот показатель превышает 100 мкг/л, то анемия связана с другими причинами (хронические заболевания, воспа-

## ЛЕКЦИЯ

ление и т.д.), в то время как концентрации сывороточного ферритина от 30 до 100 мкг/л не исключают наличие железодефицита и могут служить основанием для пробного назначения препаратов железа. В рекомендациях Американского и Европейского обществ анестезиологов указано, что пациентам с предоперационной железодефицитной анемией показано пероральное или внутривенное введение препаратов железа [12,29]. Пероральные препараты железа являются удобными и эффективными средствами лечения анемии, особенно в легких случаях, однако необходимо учитывать, что для восстановления запасов железа может потребоваться достаточно длительный их прием (по крайней мере 2-3 месяца), что создает определенные неудобства даже при плановых хирургических вмешательствах. Кроме того, пероральные препараты железа часто вызывают желудочно-кишечные нарушения и мало эффективны или неэффективны при синдроме мальабсорбции, хронической потере железа, превышающей скорость его восполнения, лечении стимуляторами эритропоэза у больных с хронической болезнью почек (ХБП), воспалительными заболеваниями кишечника, злокачественными опухолями [31]. В указанных случаях пациентам с предоперационной анемией показано внутривенное введение препаратов железа.

Е.Litton и соавт. [32] провели мета-анализ 72 исследований у 10605 больных анемией различного происхождения (хроническая болезнь почек, акушерские состояния, оперативные вмешательства, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и др.) с целью изучения влияния внутривенных препаратов железа на частоту гемотрансфузий. В мета-анализ включали исследования, в которых внутривенные препараты (чаще всего применяли сахарат, глюконат или карбоксимальтозат железа) сравнивали с пероральными препаратами железа или отсутствием железозаместительной терапии. В целом внутривенное введение препаратов железа привело к достоверному увеличению стандартизированной средней концентрации гемоглобина по сравнению с таковой при пероральном приеме препаратов железа. Частоту трансфузий аллогенной эритроцитной массы оценивали в 22 исследованиях у 3321 пациента. Внутривенное введение препаратов железа ассоциировалось с достоверным снижением риска гемотрансфузий на 26% (отношение рисков 0,74; 95% доверительный интервал 0,62-0,88). Внутривенная терапия имела наибольшие преимущества перед отсутствием лечения. В таких исследованиях снижение риска гемотрансфузий достигло 36% (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал 0,49-0,85). Однако в клинических исследованиях, в которых сравнивали внутривенные и пероральные препараты железа, на фоне внутривенной терапии также было отмечено снижение потребности в гемотрансфузиях на 18% (отношение рисков 0,82; 95% доверительный интервал 0,67-1,00).

Эффективность препаратов железа в лечении предоперационной анемии и их влияние на потребность в

гемотрансфузиях в периоперационном периоде изучались в немногочисленных и относительно небольших рандомизированных контролируемых исследованиях. Y. Kim и соавт. [33] сравнивали эффективность и безопасность внутривенного введения сахарата железа и перорального препарата железа у 76 женщин с анемией, которым планировалось хирургическое вмешательство. Внутривенное введение препарата железа привело к более значительному увеличению концентрации гемоглобина (30 и 8 г/л, соответственно;  $p < 0,0001$ ) и ферритина (170,1 и 4,1 мкг/л;  $p < 0,0001$ ) и позволяло чаще достичь целевого содержания гемоглобина (76,7% и 11,5%;  $p < 0,0001$ ). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании сравнивали частоту гемотрансфузий после обширных операций на органах брюшной полости у 72 больных предоперационной анемией, которым вводили препараты железа внутривенно или проводили стандартное лечение [34]. В основной группе частота трансфузий аллогенной эритроцитной массы снизилась на 60% по сравнению с контролем. Кроме того, внутривенное введение препаратов железа привело к более значительному увеличению концентрации гемоглобина ( $p = 0,01$ ), а также сокращению длительности госпитализации ( $p = 0,026$ ). В крупном наблюдательном исследовании у 2547 пациентов, которым проводились ортопедические операции, кратковременное периоперационное внутривенное введение препарата железа (200-600 мг)  $\pm$  эритропоэтина сопровождалось достоверным снижением частоты гемотрансфузий ( $p = 0,001$ ) по сравнению со стандартной терапией. У пациентов с переломом шейки бедра, получавших внутривенные препараты железа, было также выявлено снижение частоты послеоперационных инфекций, 30-дневной летальности и длительности госпитализаций [35].

Е.Bisbe и соавт. [36] изучали эффективность внутривенного введения карбоксимальтозата железа и сахарата железа у 160 больных с предоперационной анемией. Введение карбоксимальтозата железа позволяло чаще восстановить запасы железа (82% и 62% больных, соответственно;  $p = 0,007$ ), а для коррекции железодефицита требовалось меньшее число инфузий препарата (2 и 5;  $p < 0,001$ ). Кроме того, введение карбоксимальтозата железа привело к недостоверному увеличению частоты коррекции уровня гемоглобина и достоверному снижению потребности в гемотрансфузиях, а также сокращению затрат на лечение по сравнению с сахаратом железа. Ограничением этого исследования было использование "исторического" контроля (пациенты, получавшие сахарат железа в предыдущем исследовании). В рандомизированном исследовании карбоксимальтозат железа (700-1000 мг однократно внутривенно на второй день после операции) превосходил глицинсульфат железа (100 мг/сут внутрь, начиная с 7-го дня после вмешательства) у 122 больных послеоперационной анемией, развившейся после протезирования коленного сустава [37]. Частота нормализации концентрации гемоглобина через 30 дней составила 42,3% и

23,5% в двух группах, соответственно ( $p=0,04$ ). Внутривенное введение карбоксимальтозата железа имело наибольшие преимущества перед пероральным приемом препарата железа у пациентов с предоперационным дефицитом железа и/или тяжелой послеоперационной анемией. Особенностью карбоксимальтозата железа (Феринжект) является возможность однократного введения большой дозы железа (до 1000 мг) за короткий срок (в течение 15 минут) [38], что позволяет сократить необходимое число инфузий (требуемую дозу железа в большинстве случаев можно ввести за 1-2 инфузии) и быстрее восстановить запасы железа. Препарат хорошо переносится и практически не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающиеся при применении препаратов, содержащих декстран [38,39]. По данным недавно опубликованного сетевого мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований [40], карбоксимальтозат железа по эффективности превосходил не только плацебо, но и пероральные препараты железа и обеспечивал более быстрое и значительное увеличение сывороточной концентрации ферритина и содержания гемоглобина (средняя разница этих показателей составила 172,8 мкг/л [95% ДИ 66,7-234,4] и 8 г/л [95% ДИ 6-9]). В России на сегодняшний день карбоксимальтозат железа применяется, согласно утвержденной инструкции, только при железодефицитной анемии.

У части пациентов, например, с нефрогенной анемией или анемией хронических заболеваний, для снижения потребности в гемотрансфузиях в периоперационном периоде может быть использован эритропоэтин. Кроме того, этот препарат применяют для профилактики анемии при заготовке аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами. По данным мета-анализа 26 исследований у 3560 пациентов, которым проводились ортопедические операции, предоперационное применение стимуляторов эритропоэза привело к снижению потребности в гемотрансфузиях на 52% (относительный риск 0,48; 95% ДИ 0,38-0,60;  $p<0,00001$ ) по сравнению с контролем, а средняя разница концентрации гемоглобина между группами составила 7,16 г/л ( $p=0,00001$ ) [41]. При этом увеличения риска развития тромбоемболических осложнений при стимуляции эритропоэза отмечено не было. Значительное снижение частоты гемотрансфузий в результате предоперационного введения эритропоэтина было выявлено и при мета-анализе 11 рандомизированных исследований у 708 больных, которым проводились операции на сердце (относительный риск 0,53; 95% ДИ 0,32-0,88;  $p<0,01$ ) [42]. В инструкции по применению эпоэтина- $\alpha$ , зарегистрированной в Российской Федерации, этот препарат рекомендуется вводить подкожно в дозе 600 МЕ/кг в неделю на протяжении 3 недель, предшествующих операции, и в день операции. Если необходимо сократить длительность предоперационного периода, эпоэтин- $\alpha$  можно вводить ежедневно в дозе 300 МЕ/кг в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции [43].

## Аутогемотрансфузии

Аутогемотрансфузия представляет собой переливание больному собственной крови, взятой у него заблаговременно до операции, непосредственно перед или во время операции [44]. По данным систематизированного обзора Cochrane [45], предоперационная заготовка аутологичной крови приводит к снижению риска трансфузии аллогенной крови на 63% (относительный риск 0,37; 95% ДИ 0,26-0,54), но ассоциируется с увеличением риска любой трансфузии (аллогенной и/или аутологичной) на 29% (относительный риск 1,29; 95% ДИ 1,12-1,48). По мнению экспертов Американского общества анестезиологов, взятие аутологичной крови перед операциями, сопровождающимися значительной кровопотерей, возможно только в том случае, если имеется достаточно времени для восстановления состава крови [29]. При заготовке собственной крови следует учитывать возможность развития предоперационной анемии, увеличения общей потребности в гемотрансфузиях и затрат.

Острая нормоволемическая гемодилюция предполагает взятие собственной крови на операционном столе под контролем показателей сердечно-сосудистой системы, гематокрита и концентрации гемоглобина с восполнением объема циркулирующей крови солевыми или коллоидными растворами. При этом операционная кровопотеря сопровождается меньшей потерей эритроцитов за счет гемодилюции. Заготовленная аутокровь возвращается во время или после операции. X. Zhou и соавт. [46] провели мета-анализ 63 исследований ( $n=3819$ ), в которых изучалась эффективность острой нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией. В целом применение этого метода привело к снижению потребности в трансфузиях аллогенной крови на 26% (относительный риск 0,74, 95% ДИ 0,64-0,88,  $p=0,0006$ ), а также ее объема (на 0,94 единицы;  $p<0,0001$ ), хотя проанализированные исследования были неоднородными, что снижало надежность сделанных выводов.

Еще один метод аутогемотрансфузии – реинфузия собственной крови, теряемой во время операции, которую собирают и обрабатывают с помощью специальных аппаратов. Результаты мета-анализа 75 исследований показали, что интраоперационная реинфузия крови снижает частоту трансфузии аллогенной эритроцитной массы при плановых операциях на сердце и ортопедических операциях на 38% (относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,55-0,70) и не ухудшает клинические исходы [47].

## Показания к гемотрансфузии

При определении показаний к трансфузии аллогенной эритроцитной массы следует учитывать не только концентрацию гемоглобина, но и симптомы анемии (тахикардия, снижение АД, одышка, признаки ишемии миокарда на ЭКГ и т.п.), а также возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего сер-

дечно-сосудистой системы, скорость снижения уровня гемоглобина и т.д. [48]. Трансфузия эритроцитной массы редко требуется, если уровень гемоглобина превышает 100 г/л. Сложнее определить пороговую концентрацию гемоглобина, при которой всегда или практически всегда обоснована гемотрансфузия. В зависимости от этого порогового содержания выделяют две стратегии назначения гемотрансфузии – рестриктивную и либеральную [49]. В первом случае гемотрансфузию считают необходимой, если уровень гемоглобина снижается менее 70 г/л, в то время как во втором трансфузию эритроцитной массы проводят при снижении концентрации гемоглобина менее 100 г/л. Многоцентровое рандомизированное исследование TRICC у 838 пациентов, находившихся в критическом состоянии, не подтвердило преимущества либеральной стратегии назначения аллогенных гемотрансфузий [50]. Более того, при рестриктивной стратегии было отмечено недостоверное снижение 30-дневной летальности (18,7% против 23,3%), а также достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда и отека легких ( $p=0,02$ ).

Эксперты AABB (Американской ассоциации банков крови) в рекомендациях 2012 года провели мета-анализ 19 исследований ( $n=6264$ ), в которых сравнивали две стратегии определения показаний к гемотрансфузии [51]. Рестриктивная стратегия ассоциировалась со снижением общего числа трансфузий на 39% и среднего числа перелитых единиц эритроцитной массы на 1,19 и привела к снижению 30-дневной летальности на 15%, хотя разница между группами не достигла статистической значимости. Таким образом, полученные данные подтвердили, что либеральная стратегия по эффективности в профилактике смерти и других неблагоприятных исходов не имеет каких-либо преимуществ перед рестриктивной, хотя при быстром ухудшении состояния больного гемотрансфузия может потребоваться и при более высоких концентрациях гемоглобина [52]. В рекомендациях Американского и Европейского общества анестезиологов в периоперационном периоде предложено придерживаться рестриктивной стратегии определения показаний к гемотрансфузии [12,29].

#### **Применение антифибринолитиков для профилактики избыточной кровопотери**

Введение антифибринолитиков (транексамовой кислоты,  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, аprotинина) перед обширными операциями, сопровождающимися значительной кровопотерей (например, операции на сердце, печени, ортопедические вмешательства), позволяет снизить объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях. В систематизированном обзоре Cochrane Collaboration были обобщены 252 рандомизированных контролируемых исследования, в которых изучали антифибринолитики более чем у 25000 хирургических пациентов [53]. Результаты прямых сравнительных исследований показали, что аprotинин имел преимущество перед транексамовой кислотой и  $\epsilon$ -аминокапро-

новой кислотой по эффективности в профилактике операционной кровопотери, хотя разница между ними была небольшой. В целом введение аprotинина, транексамовой кислоты или  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты привело к снижению вероятности гемотрансфузии на 34%, 39% и 19%, соответственно. При применении аprotинина было выявлено снижение риска трансфузии эритроцитной массы на 10% по сравнению с таковым при введении двух аналогов лизина. Введение трех препаратов сопровождалось также снижением частоты повторных операций по поводу кровотечения, хотя при применении транексамовой кислоты этот эффект не достиг статистической значимости.

Эффективность и безопасность трех препаратов были сопоставлены в исследовании BART у пациентов группы высокого риска ( $n=2331$ ), которым проводили операции на сердце [54]. Это исследование было прекращено досрочно в связи с более высокой летальностью в группе аprotинина. Через 30 дней относительный риск смерти в этой группе составил 1,55 и 1,52 по сравнению с таковым в группах транексамовой и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, соответственно (6,0%, 3,9% и 4,0%). На основании этих и некоторых других данных о возможных неблагоприятных последствиях предоперационного применения аprotинина маркетинг его был прекращен по решению Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA). Соответственно, в рекомендациях Американского общества анестезиологов среди антифибринолитиков, которые можно вводить в предоперационном периоде, указаны транексамовая и  $\epsilon$ -аминокапроновая кислоты [29], а в руководстве Европейского общества анестезиологов – только транексамовая кислота (20–25 мг/кг) [12].

#### **Заключение**

Анемия встречается в среднем у трети больных, которым проводятся различные хирургические вмешательства, и приводит к увеличению риска смерти и других послеоперационных осложнений. Основной метод лечения предоперационной железодефицитной анемии – применение препаратов железа, которые назначают внутрь или вводят внутривенно. Внутривенные препараты железа по эффективности превосходят пероральные препараты и снижают потребность в гемотрансфузиях в периоперационном периоде. При отсутствии недостаточности железа может быть использован эритропоэтин. Альтернатива трансфузиям аллогенной крови – введение собственной крови или ее компонентов, заготовленных в предоперационном периоде, в том числе непосредственно перед вмешательством (острая нормоволемическая гемодилюция), или реинфузия крови, теряемой во время операции. Перед хирургическими вмешательствами, сопровождающимися значительной кровопотерей, например, ортопедическими, могут применяться антифибринолитические средства (транексамовая и  $\epsilon$ -аминокапроновая кислоты).

## ЛЕКЦИЯ

1. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055–60.
2. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, et al. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002;16:39–44.
3. Рогачевский О.В., Моисеев С.В. Клиническое значение и лечение анемии в предоперационном периоде. *Клин фармакол тер* 2014;23(2):55-60.
4. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116 Suppl 7A:58S–69S.
5. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113: 482–95.
6. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation* 2008;117: 478–84.
7. Duran L, Moral V, Basora M, Jose Colomina M, Vicente Llau J, Andres Sanchez C, et al. [Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIron Study]. *Cir Esp* 2009;85(1):45-52.
8. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database of anaemia. Ed. de Benoist B et al. World Health Organisation; 2008.
9. Сухих Г.Т., Аламян Л.В., Серов В.Н., Баев О.Р., Башмакова Н.В., Бакурдзе Э.М. и др. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015, 29 с.
10. Coyne D. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011;80(3):240-4.
11. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(3):160-7.
12. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382.
13. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396–407.
14. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):416-23.
15. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of preoperative anaemia and blood transfusion on postoperative outcomes in gynaecological surgery. *PLoS One* 2015;10(7):e0130861.
16. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015;102(11):1314-24.
17. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. *Практическая онкология* 2009;10(3):131-40.
18. Dasaraaju R, Marques MB Adverse effects of transfusion. *Cancer Control* 2015;22(1):16-25.
19. Domen R, Hoeltge G. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:316-20.
20. Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, Kuehner MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion* 2015;55(4):709-18.
21. Zou S, Dorsey K, Notari E, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010;50:1495-504.
22. Bolton-Maggs P, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;163(3): 303–14.
23. Skeate R, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007;14: 682–7.
24. Sachs U, Hattar K, Weissmann N, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006;107:1217-9.
25. Triulzi D. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg* 2009;108(3):770-6.
26. Silliman C, McLaughlin N. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev* 2006;20:139-59.
27. Sheppard C, Logdberg L, Zimring J, Hillyer C. Transfusion-related acute lung injury. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:163-76.
28. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *BMJ* 2015;350:h3037.
29. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122(2):241-75.
30. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106:13–22.
31. Huch R, Schaefer R. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. New York: Thieme Medical Publishers; 2006.
32. Litton E., Xiao J., Jo K. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013;347:f4822.
33. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study. *Acta Haematol* 2009;121(1):37-41.
34. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print].
35. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, García-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Hamañ-Alcober S, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014;54(2):289-99.
36. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Munioz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Brit J Anaesth* 2011;107(3):477-8.
37. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2014;113(3):402-9.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феринжект® (Feringject®).
39. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Клин фармакол тер* 2012;21(2):48-53.
40. Rognoni C, Venturini S, Merzaglia 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* 2015 Dec 21. [Epub ahead of print].
41. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimagh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty* 2013;28(9):1463-72.
42. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006;21(3):320-6.
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Эпрекс®.
44. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии. М., 2000.
45. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Fergie MA, Wells PS, Fergusson D. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003602.
46. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative acute normovolemic hemodilution for minimizing allogeneic blood transfusion: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2015;121(6):1443-55.
47. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD001888.
48. Shander A, Gross I, Hill S, et al. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus* 2013;11:193-202.
49. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови. *Здравоохранение* 2007;11:31-7.
50. Hebert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
51. Carson J, Grossman B, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline of the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.
52. Моисеев С.В. Влияние внутривенных препаратов железа на потребность в гемотрансфузиях при анемии. *Клин фармакол тер* 2013;22(5):65-70.
53. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD001886.
54. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358(22):2319-31.

## Perioperative blood saving strategies

O.V. Rogachevsky, Yu.G. Payanidi, S.V. Moiseev

Preoperative anemia is a common finding in clinical practice and is a risk factor for mortality and morbidity following surgery. The current perioperative blood saving strategies are summarized according to the latest guidelines of the European and American societies of anesthesiologists.

**Key words.** *Preoperative anemia, iron preparations, transfusion, blood saving strategies.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 78-84.**