

© Н.Е. Муштин, А.Н. Цед, А.К. Дулаев, Н.В. Леонтьева, А.Ш. Румянцев, 2020  
УДК 616.728.2 + 616.728.3]-089.28 : 616.61-073.27 : 612.115.35

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

*Н.Е. Муштин<sup>1</sup>, А.Н. Цед<sup>1\*</sup>, А.К. Дулаев<sup>1</sup>, Н.В. Леонтьева<sup>2</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>3,4</sup>*

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФРАКЦИОНИРОВАННЫХ И НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫХ ГЕПАРИНОВ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

<sup>1</sup>Кафедра травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>кафедра внутренних болезней и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Риск переломов шейки бедренной кости у гемодиализных пациентов оценивается в 25,6 на 1000 человек в год. Эндопротезирование тазобедренного сустава является методом выбора в лечении таких больных. Одной из причин общесоматических осложнений является значимо более частое формирование тромбов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Материалом для исследования послужили данные о 96 гемодиализных пациентах, которым в период с 2016 по 2019 год было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** сравнить алгоритмы использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наибольшее количество тромбозов отмечено в 1 группе (гепарин использовался только во время процедур гемодиализа): у 4 пациентов (16,6%), в группе 4 (с использованием фракционированного гепарина как во время процедур гемодиализа, так и в междиализные дни): у 2 пациентов (8%). При сравнении объема эвакуированной гематомы статистически достоверно наибольший объем был в группе 2 (с использованием нефракционированного гепарина как во время диализа, так и в междиализные дни), в среднем 98±52 мл. В этой же группе отмечалось наибольшее количество инфекционных осложнений: у 5 пациентов (21,8%); в группе 4: у 2 пациентов (8%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведение тромбопрофилактики у гемодиализных пациентов после эндопротезирования крупных суставов фракционированными гепаринами как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни, позволяет снизить количество тромбоэмболических осложнений до 8% (16,6% при традиционной методике). Влияния на объем кровопотери и потребности в гемотрансфузиях не выявлено. При ежедневном использовании фракционированных гепаринов отмечено снижение уровня калия на 8,8%, общего холестерина – на 7,3%, триглицеридов – на 11,7%.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава, программный гемодиализ, тромбопрофилактика

*N.E. Mushtin<sup>1</sup>, A.N. Tsed<sup>1\*</sup>, A.K. Dulaev<sup>1</sup>, N.V. Leontyeva<sup>2</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>3,4</sup>*

## COMPARISON OF USING FRACTIONATED AND UNFRACTIONATED HEPARINS AFTER PRIMARY HIP AND KNEE ARTHROPLASTY IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Department of Traumatology and Orthopaedics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Nephrology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>3</sup>Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>4</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The risk of femoral neck fractures in hemodialysis patients is estimated at 25.6 per 1000 people per year. Hip arthroplasty is the treatment choice in these patients. One of the causes of general somatic complications is the significantly more frequent formation of blood clots. **PATIENTS AND METHODS.** The material for the study was data on 96 hemodialysis patients who underwent primary hip arthroplasty in the period from 2016 to 2019. **THE AIM.** Comparison of various algorithms for

### Контактная информация:

\*Цед А.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; e-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

### Corresponding author:

\*Tsed A.N. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rentgen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Traumatology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

the use of fractionated and unfractionated heparins after primary hip and knee arthroplasty in patients receiving programmed hemodialysis. **RESULTS.** The largest number of thrombosis was noted in group 1 (heparin was used only during hemodialysis procedures): in 4 patients (16.6%), in group 4 (using fractionated heparin both during hemodialysis procedures and on interdialysis days): in 2 patients (8%). When comparing the volume of the evacuated hematoma, the statistically significant volume was in group 2 (with the use of unfractionated heparin both during dialysis and on interdialysis days), on average  $98 \pm 52$  ml. In the same group, the greatest number of infectious complications was noted: in 5 patients (21.8%); in group 4: in 2 patients (8%). **CONCLUSION.** Conducting thromboprophylaxis in hemodialysis patients after arthroplasty of major joints with fractionated heparins, both during the hemodialysis procedure and on interdialysis days, can reduce the number of thromboembolic complications to 8% (16.6% with the traditional method). Affect on the volume of blood loss and blood transfusion not statistically significant. At the same time, there is a significant decrease in the level of potassium by 8.8%, total cholesterol by 7.3%, triglycerides by 11.7% with the daily use of fractionated heparins.

**Keywords:** arthroplasty of the hip and knee joints, programmed hemodialysis, thromboprophylaxis

Для цитирования: Муштин Н.Е., Цед А.Н., Дулаев А.К., Леонтьева Н.В., Румянцев А.Ш. Возможности использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Нефрология* 2020;24(6):55-64. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

For citation: Mushtin N.E., Tsed A.N., Dulaev A.K., Leontyeva N.V., Rumyantsev A.Sh. Comparison of using fractionated and unfractionated heparins after primary hip and knee arthroplasty in patients receiving programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):55-64 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

## ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию, продолжает ежегодно увеличиваться. Ожидается, что их число увеличится к 2030 году до 5 млн человек [1]. В России на конец 2018 года на хроническом гемодиализе находилось 54953 человек, что по сравнению с 2016–2017 гг. больше на 6,4% [2]. Вследствие нарушения минерального и костного обмена у пациентов, получающих программный гемодиализ, повышается риск переломов шейки бедренной кости. По данным M. Jadoul и соавт., риск переломов шейки бедренной кости оценивается в 8,9 на 1000 пациентов в год, при этом риск переломов любой локализации у гемодиализных пациентов оценивается в 25,6 на 1000 человек в год.

Эндопротезирование тазобедренного сустава является методом выбора в лечении таких больных. В то же время, опубликованы результаты ряда исследований, в которых отмечается увеличение частоты ортопедических и общесоматических осложнений. Прежде всего, это относится к острым ишемическим инсультам, сердечно-легочным осложнениям [3], что объясняет частый отказ хирургов в проведении подобных операций.

Одной из причин общесоматических осложнений является значимо более частое формирование тромбов. Можно выделить ряд факторов риска, часть которых имеют отношение к хронической болезни почек, а часть – к процедуре гемодиализа. Несомненно, важную роль играют выраженность уремической интоксикации, гиперволемиа, артериальная гипертензия, а также эпизоды интрадиализной гипотензии, которые во многом определяют особенности эндотелиальной дисфункции с

последующей активацией прокоагулянтов. Кроме того, существенное влияние оказывают изменения скорости кровотока во время сеанса гемодиализа, контакт крови с мембранами диализатора и проводящих систем, температура диализирующего раствора. Таким образом, риск тромбоэмболических осложнений у данных пациентов повышается на 26–49% [4–7]. В то же время, частота симптомных или асимптомных тромбоэмболических осложнений без проведения тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов без заболеваний почек может достигать 40%.

Другой немаловажной проблемой в данной когорте больных является повышенный риск геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт и массивные желудочно-кишечные кровотечения. Относительный риск кровотечений у гемодиализных больных в 10,7 раз выше по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек.

На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций, регламентирующих проведение тромбопрофилактики после ортопедических операций среди пациентов, находящихся на ЗПТ. Использование пероральных антикоагулянтов, как, например, дабигатран и ривороксабан, у гемодиализных больных в настоящее время не рекомендовано, так как применение первого ограничивается скоростью клубочковой фильтрации не менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а второго – 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8].

В современной литературе широко обсуждается вопрос о преимуществах использования фракционированных над нефракционированными

ми гепаринами для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ХБП 5Д, характеризующихся снижением частоты инсультов, инфарктов, а также случаев тромбоэмболий при незначительно повышающимся риске кровотечений [9].

С учетом возрастающей потребности в эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов из-за ежегодно увеличивающегося количества больных с терминальной почечной недостаточностью, возникла необходимость в разработке метода рациональной послеоперационной тромбопрофилактики, что и послужило целью данного исследования, а именно, сравнение различных алгоритмов использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные о 96 гемодиализных пациентах, которым в период с 2016 по 2019 год было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты были рандомизированы на 4 группы. В 1 группу вошли 24 (25%) пациента, у которых использовалась традиционная техника, включающая использование гепарина только во время процедуры гемодиализа в зависимости от массы тела. Во 2 группу вошли 23 (23,9%) пациента, у которых дополнительно использовался нефракционированный гепарин в дозировке 20 000МЕ/сут в междиализные дни. В 3 группу вошли 23 (23,9%) пациента, которым применялся нефракционированный гепарин во время процедуры гемодиализа и дополнительно низкомолекулярный гепарин в дозе 0,4 мг в междиализные дни. В 4 группу вошли 25 (26%) пациентов, которым применялся низкомолекулярный гепарин как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни. Совокупная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В процессе исследования сравнивали следующие показатели: количество тромбоцитов, уровень АПТВ, уровень общего холестерина, триглицеридов, калия, количество и характер тромбоцистических и геморрагических осложнений, объем интраоперационной и суммарной кровопотери, объем гемотрансфузии. Объем интраоперационной кровопотери оценивался по количеству крови в ортопедическом аспираторе в конце операции.

Объем суммарной кровопотери оценивался по формуле  $\text{Mercurialy} = \text{объем крови} \times (\text{гематокрит до операции} - \text{гематокрит на 5 день после операции}) + \text{объем (мл) перелитой красной крови}$  [10]. Объем циркулирующей крови оценивали по формуле S. Nadler: для мужчин:  $608 + 0,0003668 \times (\text{рост, см})^3 + 32,2 \times \text{масса тела (кг)}$ ; для женщин:  $183 + 0,000356 \times (\text{рост, см})^3 + 33 \times \text{масса тела (кг)}$  [11]. Все лабораторные исследования производили накануне операции после процедуры гемодиализа и на 14 день после операции после процедуры гемодиализа. Для оценки геморрагических осложнений всем больным на 5-е сутки выполнялась пункция тазобедренного сустава с оценкой объема эвакуированной гематомы.

Первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава выполняли из стандартных доступов. С учетом выраженной степени остеопороза имплантировались эндопротезы только цементной фиксации. Рана ушивалась наглухо без постановки послеоперационных дренажей.

Критериями исключения в исследовании являлись:

- пациенты, получавшие дополнительные антикоагулянты и антиагреганты в анамнезе по поводу соматической патологии за исключением гепарина во время процедур гемодиализа;
- наличие в анамнезе аритмий, тромбозов;
- гепатиты В и С;
- отмечавшиеся ранее эпизоды любых кровотечений;
- пациенты после трансплантации почки.

Статистический анализ данных производили с помощью программы Statistica 13.3 («StatSoft, Inc.», США). Рандомизация пациентов по группам производилась Монте-Карло. Проверка количественных показателей на нормальность проводилось с оценкой асимметрии и эксцесса с помощью критерия Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении показателей проводилось логарифмирование. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводилось путем объединения в вариационные ряды, где проводился расчет средних арифметических величин (МЕ), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость различий количественных показателей, нормально распределенных между всеми группами, оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения средних показателей для связанных выборок (до операции и после) использовался парный t-критерий Стьюдента.

Таблица 1 / Table 1

**Распределение пациентов по группам исследования**  
**Distribution of patients by study groups**

| Группа исследования | Пол         |             | Возраст, лет | Характер патологии |            | Срок гемодиализа, лет | Коморбидный фон                 |                   |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------|
|                     | М           | Ж           |              | ТБС                | КС         |                       |                                 |                   |
| 1 группа (n=24)     | 16 (70 %)   | 8 (30 %)    | 50±5,09      | 21 (85 %)          | 3 (15 %)   | 9,7±2,02              | ССЗ<br>Диабет<br>Ожирение<br>РА | 18<br>6<br>4<br>3 |
| 2 группа (n=23)     | 16 (71,4 %) | 7 (28,57 %) | 51,1±4,9     | 21 (90,47 %)       | 2 (9,52 %) | 10,4±2,44             | ССЗ<br>Диабет<br>Ожирение<br>РА | 16<br>8<br>3<br>3 |
| 3 группа (n=23)     | 14 (65 %)   | 9 (35 %)    | 54,6±6,6     | 20 (85 %)          | 3 (15 %)   | 10,7±1,81             | ССЗ<br>Диабет<br>Ожирение<br>РА | 15<br>6<br>6<br>4 |
| 4 группа (n=25)     | 17 (65 %)   | 9 (35 %)    | 50,9±10,5    | 21 (80 %)          | 4 (20 %)   | 11±2,21               | ССЗ<br>Диабет<br>Ожирение<br>РА | 16<br>5<br>4<br>5 |

Примечание. ТБС – деформирующий артроз тазобедренного сустава; КС – деформирующий артроз коленного сустава; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; РА – ревматоидный артрит.

При обнаружении статистически значимых различий дополнительно проводился анализ путем попарного сопоставления совокупностей с помощью апостериорного критерия Тьюки. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент начала исследования группы статистически не различались между собой по основным клинико-лабораторным характеристикам.

Средний возраст больных составил  $53,3 \pm 7,6$  года. Преобладающая патология – деформирующий артроз тазобедренного сустава отмечен у 83 % пациентов. Средний срок получения гемодиализа –  $10,7 \pm 2,1$  года. В табл. 2 представлены лабораторные показатели на момент начала исследования.

Как видно из табл. 2, статистически значимых различий между группами по изучаемым показателям выявлено не было.

На 14 сутки отмечалась разнонаправленная ди-

намика лабораторных показателей, которая отражена на рис. 1. Во второй группе достоверно повышался уровень АПТВ до  $43,2 \pm 1,9$  с, снижался уровень тромбоцитов до  $172 \pm 30,2 \times 10^9/\text{л}$ , повышался уровень калия до  $5,7 \pm 0,4$  ммоль/л. В третьей группе также достоверно отмечался подъем уровня АПТВ до  $40,3 \pm 1,9$  с, уменьшалось количество тромбоцитов до  $183,7 \pm 39,1 \times 10^9/\text{л}$ , снижение уровня калия до  $5,4 \pm 0,3$  ммоль/л. В четвертой группе отмечалось незначимое снижение количества тромбоцитов до  $222,6 \pm 37,2 \times 10^9/\text{л}$ , значимое снижение уровня калия до  $5,2 \pm 0,4$  ммоль/л.

Во второй группе: повышался уровень общего холестерина до  $4,4 \pm 0,2$  ммоль/л, триглицеридов  $2,1 \pm 0,4$  ммоль/л. В четвертой группе: снижался уровень общего холестерина до  $3,7 \pm 0,4$  ммоль/л, снижался уровень триглицеридов до  $1,6 \pm 0,3$  ммоль/л.

Кроме того, был проанализирован суммарный объем кровопотери между группами исследования. На рис. 2 отражено сравнение объемов кровопотери.

Таблица 2 / Table 2

**Лабораторные показатели на момент начала исследования**  
**Laboratory indicators at the start of the study**

| Показатель                                            | 1 группа<br>N=24 | 2 группа<br>N=23 | 3 группа<br>N=23 | 4 группа<br>N=25 | P     |
|-------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Активированное парциальное тромбопластиновое время, с | $36,3 \pm 5,9$   | $35,5 \pm 4,1$   | $36,5 \pm 4,7$   | $36,2 \pm 5,3$   | 0.899 |
| Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$        | $182,6 \pm 23,5$ | $215,4 \pm 25,8$ | $197,1 \pm 28,9$ | $222,4 \pm 24,8$ | 0.069 |
| Общий холестерин, ммоль/л                             | $4,2 \pm 0,4$    | $3,9 \pm 0,8$    | $3,9 \pm 0,5$    | $3,9 \pm 0,8$    | 0.071 |
| Триглицериды, ммоль/л                                 | $1,6 \pm 0,3$    | $1,8 \pm 0,2$    | $1,6 \pm 0,4$    | $1,8 \pm 0,5$    | 0.181 |
| Калий, ммоль/л                                        | $5,8 \pm 0,2$    | $5,5 \pm 0,2$    | $5,5 \pm 0,3$    | $5,6 \pm 0,1$    | 0.229 |
| Гемоглобин, г/л                                       | $98 \pm 5,1$     | $98 \pm 3,4$     | $98 \pm 4,2$     | $98 \pm 4,9$     | 0.795 |

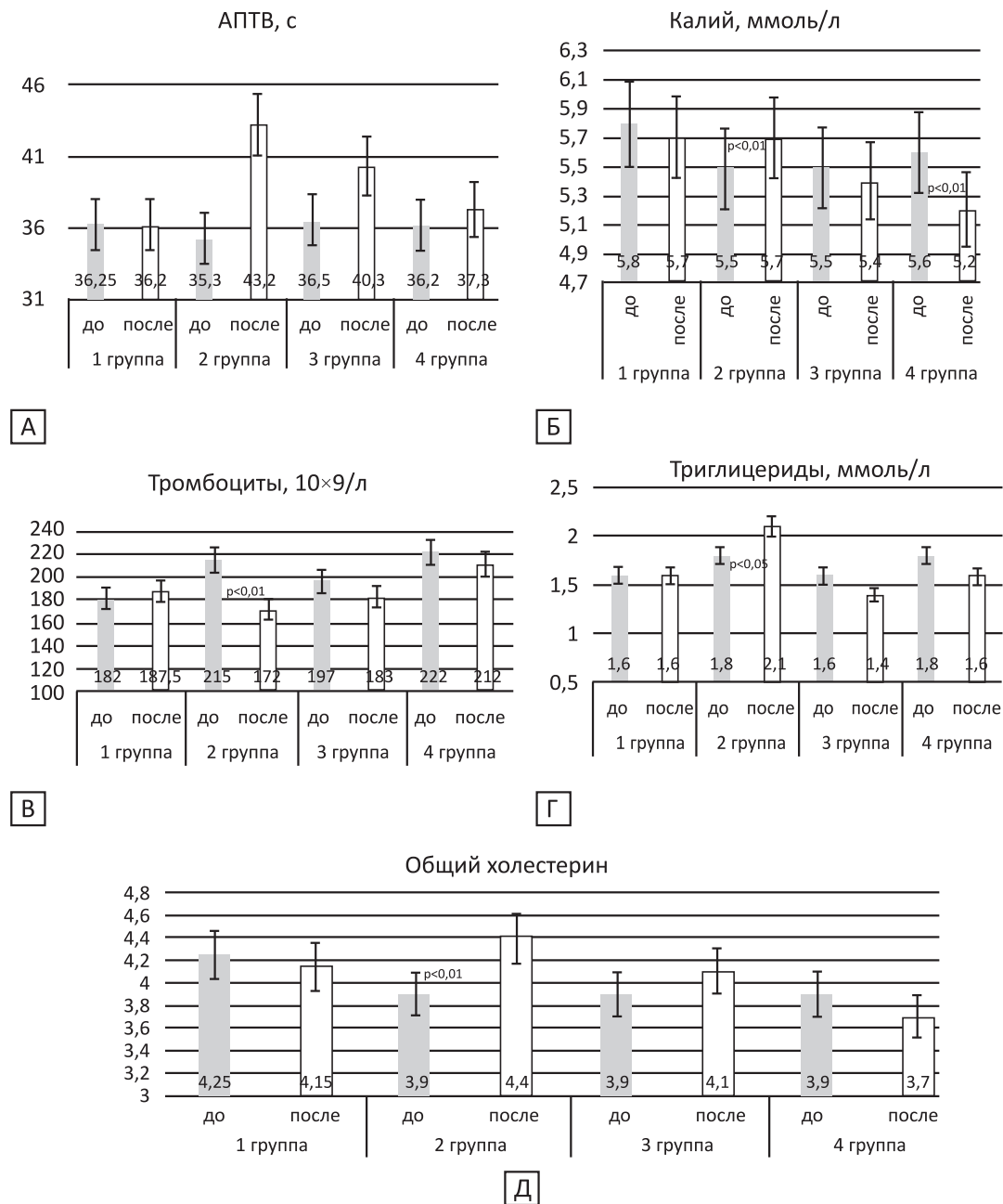


Рисунок 1: А – динамика изменения уровня АПТВ; Б – динамика изменения калия; В – динамика изменения уровня тромбоцитов; Г – динамика уровня триглицеридов; Д – динамика уровня общего холестерина.

Figure 1: A - dynamics of change in the level of APTT; B - dynamics of potassium change; В - dynamics of changes in the level of platelets; G - dynamics of the level of triglycerides; D - dynamics of the level of total cholesterol.

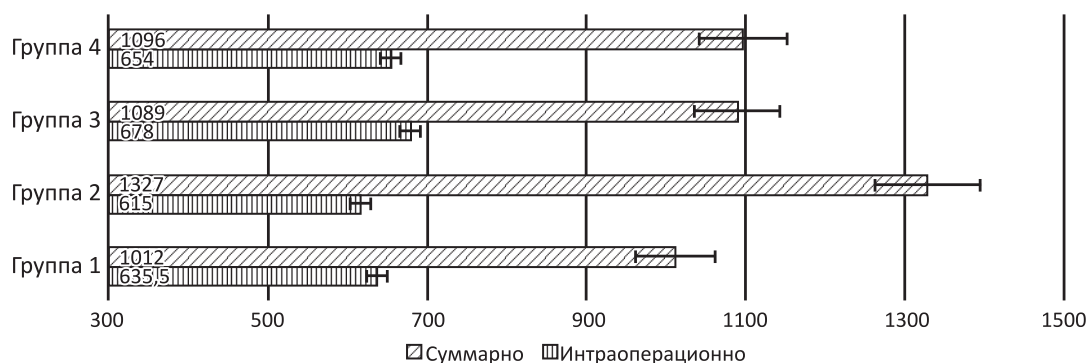


Рисунок 2. Объем кровопотери в разных группах исследования  
Figure 2. The volume of blood loss in different study groups



Таблица 3 / Table 3

**Структура тромбоземболических осложнений**

**The structure of thromboembolic complications**

| Группа | Тромбоз фистулы<br>N (%) | Тромбоз глубоких вен н/конечности<br>N (%) | Тромбоз поверхностных вен н/конечности<br>N (%) |
|--------|--------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1      | 3 (12,5%)                | 1 (4,1%)                                   | –                                               |
| 2      | 1 (4,3%)                 | –                                          | –                                               |
| 3      | 1 (4,3%)                 | 1 (4,3%)                                   | 1 (4,3%)                                        |
| 4      | 1 (4%)                   | –                                          | 1 (4%)                                          |

Между группами значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери не отмечалось, в среднем значение составило –  $628,5 \pm 118,9$  мл ( $p=0,353$ ). Наибольшая суммарная кровопотеря отмечена в группе 2, в среднем –  $1325,76 \pm 145,2$  мл ( $p=0,001$ ). Между 1, 3 и 4 группами разница статистически не значима, в среднем –  $1123,5 \pm 102,5$  мл ( $p=0,283$ ).

Наибольший объем трансфузии эритроцитарной взвеси потребовался в группе 2 ( $p=0,001$ ), в среднем –  $786,5 \pm 147,9$  мл. Между группами 1, 3 и 4 не отмечалась статистически достоверная разница ( $p=0,173$ ), в среднем потребовалось  $648,8 \pm 118,5$  мл.

В табл. 3 показаны сведения отмечавшихся тромботических осложнений.

Наибольшее количество тромбозов отмечено в 1 группе: у 4 пациентов (16,6%), в группе 4: у 2 пациентов (8%). При сравнении объема эвакуированной гематомы статистически достоверно наибольший объем был в группе 2, в среднем –  $98 \pm 52$  мл. Наибольшее количество инфекционных осложнений также отмечалось в группе 2: у 5 пациентов (21,8%); в группе 4: у 2 пациентов (8%). Тромбоземболией легочной артерии, инфарктов, инсультов не было отмечено ни одного больного за весь период наблюдения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных пациентов составляет 35 на 100000 населения /год по сравнению с 5,3 на 10000/год у пациентов, не страдающих заболеваниями почек. В то же время, у пациентов, получающих ЗПТ, наблюдаются значимо большие показатели летальности, сроков госпитализации и частоты осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава [12, 13]. Специфические ортопедические осложнения, как правило, связаны с выраженной остеодистрофией. К ним относят раннее асептическое расшатывание компо-

нентов эндопротеза, инфекционные осложнения, повышенную частоту интраоперационных переломов. Кроме этого в популяции гемодиализных пациентов часто наблюдаются общесоматические осложнения, в том числе связанные с тромбозами.

У больных, не страдающих заболеваниями почек, отказ от проведения тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава приводит к тромбозу глубоких вен нижних конечностей в 39–74% случаев. Частота тромбозов снижается до 18–31% при проведении тромбопрофилактики фракционированными гепаринами. Данные аутопсийных исследований показывают 0,4–12% тромбоземболией легочной артерии в течение следующих 12 мес после эндопротезирования при отказе от тромбопрофилактики.

В ряде исследований было показано, что частота тромбоземболических осложнений у гемодиализных больных – низкая по сравнению с людьми, не страдающими заболеваниями почек. Это объясняется уремической дисфункцией тромбоцитов и нарушениями в системе гемостаза. Авторы не рекомендуют проводить тромбопрофилактику при хирургических вмешательствах у диализных больных [14]. Однако, по другим данным, риск тромбоземболических осложнений является высоким и сопоставим с лицами без заболевания почек. Так, по данным D. Tveit и соавт., частота тромбоземболических осложнений при хирургических вмешательствах у диализных больных в 2 раза выше по сравнению с пациентами без заболевания почек. В исследовании M. Wiesholzer и соавт., проводивших аутопсию гемодиализных больных после различных оперативных вмешательств, было обнаружено наличие тромбоземболией легочной артерии у 12,43% пациентов, которая не была диагностирована прижизненно.

G. Hergenroeder и соавт. исследовали риск тромбоземболических осложнений у гемодиализных больных при различных заболеваниях, в том числе при эндопротезировании суставов и переломах шейки бедра. У 10% пациентов наблюдали развитие тромбозов, одним из которых были тромбозы церебральных артерий. Авторы сделали вывод о высоком риске артериальных и венозных тромбозов у диализных больных, как результат множественных факторов, таких как диабет, хроническое воспаление, возникающее при проведении процедур гемодиализа, повышенный уровень гомоцистеина, дисфункцию тромбоцитов и использование эритропоэтина. В более позднем исследовании M. Wiesholzer и соавт. сообщается о частоте ишемических инсультов в 3,78 на

100 пациентов в год среди диализных больных, как проявления тромбоза церебральных артерий. В нашем исследовании в 1 группе пациентов (где не проводилась тромбопрофилактика) было отмечено наибольшее количество тромбозов у 4 пациентов (16,6%). В основном это были тромбозы фистул. Не было зафиксировано ни одного пациента с тромбоемболией легочной артерии, что связывали с введенными критериями исключения, а именно, в исследование не были включены пациенты с аритмиями.

И хотя клинические эффекты фракционированных гепаринов сопоставимы, все они имеют разную фармакокинетику. *Дальтепарин* (Фрагмин) имеет самую большую молекулярную массу среди фракционированных гепаринов, обладая при этом наименьшей анти Ха активностью, а клиренс менее зависим от выделительной функции почек [9]. Использование *дальтепарина* в качестве антикоагулянта для гемодиализа после фармакокинетических исследований может быть рутинным. Он также может быть использован в профилактической дозе в 5000 МЕ по меньшей мере в течение 5 дней без клинических признаков аккумуляции, таких как кровотечение. *Эноксапарин* (клексан) является фракционированным гепарином, наиболее хорошо изученным у пациентов на ЗПТ. Во множестве исследований доказана эффективность и безопасность препарата для использования при профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов на гемодиализе. При этом рекомендуют снижать дозу препарата у пациентов на гемодиализе на 50%, но это повышает риск тромбоемболических осложнений. Имеются ограниченные данные по использованию *Надропарина* (фраксипарин) у гемодиализных больных. И хотя несколько исследований доказали эффективность и безопасность препарата для использования во время гемодиализа вместо нефракционированного гепарина, имеется лишь одно исследование Alhenc-Gelas и соавт. [15] по использованию надропарина для профилактики тромбоемболических осложнений у 6 пациентов с хронической почечной недостаточностью, показавшее появление признаков аккумуляции. *Тинзапарин* безопасно использовался для замены нефракционированного гепарина во время процедур гемодиализа. Также в литературе упоминается использование тинзапарина ежедневно для терапии тромбоза у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 20–29 мл/мин, где не отмечались нежелательные явления аккумуляции, что позволяет сделать вывод о возможности безопас-

ного использования препарата у гемодиализных больных.

В клинических рекомендациях American College of Chest Physicians [16] утверждается, что использование фракционированных гепаринов в качестве тромбопрофилактики возможно, но за исключением эноксапарина. Точная доза и кратность введений не определены, так как недостаточно сведений об аккумуляции антикоагулянтов у гемодиализных больных.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективности и безопасности кратковременного ежедневного использования фракционированных гепаринов для тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных. С учетом приведенных данных мы рекомендуем использовать эноксапарин, как наиболее изученный препарат, в стандартной дозе 0,4 мг.

Наряду с тромбозами у больных, получающих гемодиализ, имеется повышенный риск кровотечений, связанный с нарушениями в системе свертывания крови. Кровотечения являются самым частым осложнением у диализных больных, что ограничивает возможности использования различных антикоагулянтов. Существующее мнение об аккумуляции фракционированных гепаринов и их стоимость заставляют использовать нефракционированный гепарин [17]. Thorevska и соавт. [18] в своем исследовании показали значительно большее количество «малых» кровотечений при использовании эноксапарина у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин (OR 2,54, 95% ДИ 1,01–6,36) по сравнению с нефракционированными гепаринами. С другой стороны – в мета-анализе по использованию эноксапарина риск «большого» кровотечения был сопоставим с пациентами без нарушения функции почек [19]. В другом метаанализе не было обнаружено статистической разницы в вероятности кровотечений при использовании фракционированных и нефракционированного гепарина при постоянном использовании на гемодиализе [20]. Нефракционированный гепарин оказывает антикоагулянтный эффект за счет ингибирования Ха фактора и тромбина, имеет период полураспада до 2 ч, может связываться с белками плазмы, пластиковыми трубками и поверхностями диализных мембран, делая непредсказуемым период выведения [21]. Также известны побочные эффекты гепарина в виде тромбоцитопении, повышенной кровоточивости, что требует постоянного контроля лабораторных анализов [19]. В рамках нашего исследования значимую тромбоцитопению отме-

чали именно во второй группе, где нефракционированный гепарин применялся дополнительно в междиализные дни. Также во второй группе отмечалась наибольшая суммарная кровопотеря, потребовавшая наибольшего количества гемотрансфузий. В то же время, фракционированные гепарины ингибируют преимущественно Ха фактор, практически не оказывая эффект на тромбин, что может снижать риски кровотечений [19, 21]. В нашем исследовании суммарный объем кровопотери в 4 группе был сопоставим с 1 группой, что может доказывать это утверждение. С другой стороны, контроль активности может быть проведен только за счет определения уровня анти Ха фактора, что практически недоступно в городских больницах. Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о риске кровотечения при использовании фракционированных гепаринов у пациентов на гемодиализе для тромбопрофилактики при хирургических вмешательствах.

Наиболее частой причиной повышенной смертности пациентов на заместительной почечной терапии при хирургических вмешательствах являются сердечно-сосудистые осложнения [22]. Важной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений является дислипидемия, усугубляемая использованием нефракционированного гепарина вследствие выделения липопротеинлипазы из эндотелия сосудистой стенки в кровеносное русло [23]. В 1992 году Т. Akiba и соавт. сравнили эффект фракционированных и нефракционированных гепаринов у диализных больных и показали, что последние могут вызывать дислипидемию [24]. Несколько последующих исследований также показали улучшение липидного обмена при использовании фракционированных гепаринов у диализных больных [25, 26]. Однако, недавние исследование показали отсутствие достоверных различий в показателях липидного обмена [27, 28]. Исследование SHARP (The Study of Heart and Renal Protection) [29] не показало преимуществ фракционированных гепаринов в липидном обмене. В то же время, исследование глобального регистра острого коронарного синдрома (GRACE) показало тенденцию к снижению смертности у пациентов с хронической почечной недостаточностью при использовании фракционированных гепаринов. В нашем исследовании в группе 4 (клексан использовался как во время гемодиализа, так и в междиализные дни) наблюдали снижение и триглицеридов, и общего холестерина, хотя разница была статистически незначимой. Отсутствие значимой разницы мо-

жет быть объяснено малым числом пациентов в группах сравнения.

Нам удалось найти только одну работу, где описывался опыт тромбопрофилактики с помощью фракционированных гепаринов именно при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных. S. Ahmet и соавт. [30] исследовали осложнения и среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у диализных больных. Среди 42 пациентов у 2 развился инфаркт миокарда и у 1 развилась тромбоэмболия легочной артерии. У 2 пациентов на фоне проведения тромбопрофилактики гепарином потребовалась повторная операция для эвакуации гематомы, у 2 пациентов развилась глубокая парапротезная инфекция, которую авторы связывали с неэвакуированной гематомой. Смертность в первый год составила 42,8%, причиной которой считали наличие отягощенного общесоматического фона. В нашем исследовании не проводились ранние ревизионные операции для эвакуации гематомы, ввиду выполнения пункций оперированного сустава всем пациентам на 5-е сутки. Однако необходимо отметить, что наибольший объем послеоперационной гематомы в  $98 \pm 52$  мл был эвакуирован именно во второй группе (с дополнительным использованием гепарина в междиализные дни).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных нефракционированными гепаринами значительно снижает риски тромбозов (во 2 группе только у 1 пациента возник тромбоз фистулы), однако многократно значительно возрастает риск кровотечения и повышается необходимость в гемотрансфузиях, делая этот способ неприемлемым. Использование пероральных препаратов запрещено из-за доказанного эффекта аккумуляции и также возрастающего риска кровотечения. Использование фракционированных гепаринов как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни после ортопедических операций на объем кровопотери и гемотрансфузии статистически значимо не влияет. Ежедневное применение нефракционированного гепарина повышает риски кровотечений и увеличивает потребность в гемотрансфузиях. Для разработки оптимальных алгоритмов тромбопрофилактики после ортопедических операций у пациентов, получающих программный гемодиализ, требуются более обширные исследования.



# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385:1975-1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
- Отчет Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. 2018 год. <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=278%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=278>
- Report of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. 2018 year.
- Lin JC, Liang WM. Mortality and complications after hip fracture among elderly patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol* 2015;16:100. doi: 10.1186/s12882-015-0099-0
- Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014; 3(3):99-104. doi: 10.12860/jnp.2014.19
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015; 87:1209-1215
- Ng KP, Edwards NC, Lip GYH et al. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):615-632
- Limdi NA, Nolin TD, Booth SL et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:701-709. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.004
- Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах. МЗ РФ Приказ №233 от 09.06.2003 г.
- Patient management protocol. Prevention of pulmonary thromboembolism during surgical and other invasive interventions. Ministry of Health of the Russian Federation Order No. 233 dated 09.06.2003.
- Jose MD, Longmuir H, Dodds B et al. Anticoagulation for people receiving long-term hemodialysis (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011858
- Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996;13:465-478. doi: 10.1185/03007999609115227
- Nadler S, Hidalgo J, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962;51(2):224-232
- Ponnusamy KE, Jain A, Thakkar SC et al. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(16):1326-1332. doi: 10.2106/JBJS.N.01301
- Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR et al. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: a comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplast* 2016;31(2):465-472. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.003
- Mossey RT, Kasabian AA, Wilkes BM et al. Pulmonary embolism: low incidence in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1982;142:1646-1648
- Alhenc-Gelas M, Rossert J, Jacquot C, Aiach M. Pharmacokinetic study of the low-molecular-weight heparin fraxiparin in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;71: 149-152
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:141S-59S
- Pettigrew M, Soltys GI, Bell RZ et al. Tinzaparin reduces health care resource use for anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2011;15(2):273-279. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00531.x
- Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004;125:856-863. doi: 10.1378/chest.125.3.856
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144(9):673-684
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3192-3206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35
- Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):499-508. doi: 10.1038/nrneph.2011.88
- De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-1789. doi: 10.1001/jama.2009.1488
- Tsai MH, Fang YU, Leu JG. Tinzaparin Provides Lower Lipid Profiles in Maintenance Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Observational Study. *SWJ* 2014;48:6781
- Akiba T, Tachibana K, Ozawa K et al. Long-term use of low molecular weight heparin ameliorates hyperlipidemia in patients in hemodialysis. *ASAIO Journal* 1992;38(3):M326-M330
- Leu J-G, Liou H-H, Wu S-C et al. Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis. *Journal of the Formosan Medical Association* 1998;97(1):49-54
- Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT et al. Effects of conventional vs. low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *The American Journal of Nephrology* 1997; 17(2):153-157
- Bernieh B, Boobes Y, Al Hakim MR et al. Long-term use of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients: a 7-year experience. *Blood Purification* 2009;27(3):242-245. doi: 10.1159/000199429
- Resić H, Kukavica N, Sahović V, Masnić F. Different effects of low weight molecular heparin and unfractionated heparin on lipid profile and coagulation at haemodialysis patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2010;10(supplement 1):S56-S62
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377(9784): 2181-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
- Saldaz A, Polat G, Akgül T et al. Complications and mid-term outcomes of hemiarthroplasty in hemodialysis patients. *Acta Ortop Bras* 2017;25(5):220-223. doi:10.1590/1413-785220172505167473

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

## Сведения об авторах:

Асс. Муштин Никита Евгеньевич  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; e-mail: mushtin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7264-7861

Доц. Цед Александр Николаевич, кан. мед наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; e-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

Проф. Дулаев Александр Кайсинович, д-р мед наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии, заведующий. Тел.: +7(812)338-65-07; e-mail: travmal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4079-5541

Проф. Леонтьева Наталия Владимировна, д-р мед. наук  
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47,  
павильон 18. Северо-Западный государственный медицин-  
ский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутрен-  
них болезней и нефрологии. Тел.: +7(812)543-05-86; e-mail:  
leontyevanv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0873-8264

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра  
факультетской терапии. Тел.: +7(812)326-03-26.  
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра  
пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812)-234-01-65;  
e-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

#### About the authors:

Assistant Nikita E. Mushtin, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-  
matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
mushtin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7264-7861

Ass. prof. Aleksandr N. Tsed, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-

matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

Prof. Natalia V. Leontyeva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 195067, Russian Federation, Saint Petersburg,  
Piskarevsky Ave 47, pavilion 18. North-West State Medical  
University named after I.I. Mechnikov, Department of Internal  
Medicine and Nephrology. Phone: +7(812)543-05-86; e-mail: le-  
ontyevanv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0873-8264

Prof. Aleksandr K. Dulaev MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-  
matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
travmal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4079-5541

Prof. Aleksandr Sh.Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106, Russian Federation, Saint Petersburg, V.O.,  
21 line 8a. Saint Petersburg State University, Department of Fac-  
ulty Therapy. Phone: +7(812)326-03-26; e-mail: rash.56@mail.  
ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Поступила в редакцию: 05.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 05.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020