

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ  
И ОРТОПЕДИИ ИМЕНИ Р.Р. ВРЕДЕНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МУШТИН  
НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО  
СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ И  
ИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ НА ФОНЕ  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

**14.01.15 – травматология и ортопедия**

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
ДУЛАЕВ  
Александр Кайсинович

Санкт-Петербург - 2020

## Оглавление

<b>Введение.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Современное состояние проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию.....	12
1.2. Действующий алгоритм кровесбережения.....	16
1.3. Анемия у гемодиализных больных.....	17
1.4. Гемостаз у больных, не страдающих заболеваниями почек .....	21
1.5. Особенности гемостаза у больных с хронической болезнью почек.....	25
1.6. Влияние препаратов на гемостаз.....	31
1.7. Способы коррекции гемостаза.....	
1.7.1. Роль диализа в нарушениях гемостаза .....	32
1.7.2. Влияние анемии на гемостаз.....	33
1.7.3. Трансфузия криопреципитата.....	33
1.7.4. Роль десмопрессина.....	34
1.7.5. Роль конъюгированных эстрогенов.....	37
1.7.6. Роль транексамовой кислоты.....	39
1.7.7. Роль рекомбинантного фактора VIII.....	41
1.8. Оценка кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава.....	42
1.9. Резюме.....	47
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....</b>	
2.1. Дизайн исследования .....	49
2.2. Критериями сравнения послужили.....	51
2.3. Описание оперативного вмешательства.....	54
2.4. Статистическая обработка материалов исследования.....	55

<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	
3.1. Общая характеристика больных.....	59
3.2. Лабораторные показатели в начале исследования.....	62
3.3. Лабораторные показатели после операции.....	66
3.4. Лабораторные показатели через 48 часов и 5 суток после операции.....	70
3.5 Резюме.....	79
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	
4.1. Характеристика операции и сравнение объемов кровопотери..	81
4.2. Корреляционный зависимости.....	91
4.3. Сравнение результатов эндопротезирования по шкале ВАШ и OHS.....	95
4.4. Осложнения.....	107
4.5. Резюме.....	115
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>117</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>129</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>132</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая почечная недостаточность занимает 18-е место по смертности среди населения (Lozano R. et al., 2012). В настоящее время количество больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет в мире более 2 млн человек. Распространенность терминальной стадии хронической почечной недостаточности среди населения старше 65 лет составляет: 1 на 5 среди мужчин и 1 на 4 – среди женщин (Chronic Kidney Disease, 2015). К 2030 году ожидается увеличение числа таких пациентов до 5 миллионов (Castro A. et al., 2019). По прогнозу рост заболеваемости будет диспропорционален в развивающихся странах, таких как Китай и Индия, где ожидается многократное увеличение числа пожилых людей (Jha V. et al., 2013).

Процедуры заместительной почечной терапии или трансплантации почек требуют значительного финансового обеспечения. Из-за хронической почечной недостаточности более 1 миллиона человек в мире ежегодно умирает по причине нехватки финансирования.

В США на обеспечение заместительной почечной терапии ежегодно расходуется 48 миллиардов долларов, что составляет 6,7% всего бюджета американского здравоохранения.

В Великобритании стоимость лечения больных с заболеваниями почек стоит больше, чем ряд онкологических заболеваний, таких как рак легких, прямой кишки и кожи (Couser W. et al., 2011).

В России число больных, получающих заместительную почечную терапию, составляло на 2017 год 44136 и ежегодно увеличивается на 11,6% (Отчет Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, 2017).

При терминальной стадии почечной недостаточности в организме человека происходит ряд патологических изменений, в том числе нарушающих процессы

ремоделирования костной ткани, что приводит в конечном итоге к тяжелым ренальным остеопатиям и к поражению крупных суставов.

Потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, в 6,6 раз выше по сравнению с людьми, не страдающими данным заболеванием. Риск развития аваскулярного некроза головки бедра у пациентов после пересадки почки, получающих иммуносупрессивную терапию, повышается на 4,5 % (Lieu D. et al., 2014).

В отечественной литературе также отмечается значительная частота патологических переломов бедра у диализных больных: 2,9 случая на 1000 пациентов в год; у реципиентов почки в течение первого года после пересадки – 3,3 на 1000 в год, что на 34% выше по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек. По мнению ученых, такой эффект дает длительный прием кортикостероидов (Мурылев В.Ю. с соавт., 2018).

Эндопротезирование крупных суставов у рассматриваемой категории пациентов позволяет значительно повысить их жизнеспособность, а также снижает вероятность развития гипостатических осложнений, но сопряжено с высоким риском.

Известно, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеется отягощенный предоперационный коморбидный фон, включающий сердечную, легочную, печеночную патологии, поскольку почки играют важную роль в поддержании гомеостаза. Также отмечаются хроническая анемия, нарушение обмена веществ, снижение иммунитета, плохое кровообращение, многочисленные нарушения в системе гемостаза (Johansen K. et al., 2010).

Важнейшим компонентом успешного лечения пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава является минимизация кровопотери. Потребность в гемотрансфузии при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет 9,8% от всех гемотрансфузий, выполняемых в стационаре (Shortt J. et al., 2009). Объем кровопотери при выполнении эндопротезирования

тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, может достигать значительных величин.

Хроническая почечная недостаточность является независимым фактором риска кровотечений при ортопедических вмешательствах (Augustin I. et al., 2013). Так, в работе J. Lošťák с соавторами (2013) указывается средний объем кровопотери  $1258 \pm 402,6$  мл. S. Ahmet с соавторами (2017) отмечают, что самое главное осложнение при выполнении операций у гемодиализных больных – интраоперационное и послеоперационное кровотечение (60%), что требует ревизии раны, а средняя кровопотеря оценивается в 900 мл (200—3000 мл) (Ahmet S. et al., 2017). В другой работе отмечается высокий процент кровотечений – до 40% (Maiz H. et al., 2002). M. Shrader с соавторами (2006) в своем исследовании также оценивали риск кровотечения при эндопротезировании пациентов с терминальной стадией болезни почек. По мнению авторов, он составляет 50%. При системном обзоре 23 операций в сердечно-сосудистой хирургии у больных с хронической болезнью почек риск кровотечений был оценен в 2,7 (Acedillo R. et al., 2013).

У больных, получающих заместительную почечную терапию, замечена повышенная потребность в трансфузии аллогенной крови при операциях, в том числе и при эндопротезировании тазобедренного сустава (Tan T. et al., 2016). Y. Yongging с соавторами (2019) указывают на 50% потребность в переливании крови по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек. Такая же повышенная потребность в трансфузии аллогенной крови отмечается в работах Reategui D., и Gäckler A. (Reategui D. et al., 2015; Gäckler A. et al., 2019). Vierbaum с соавт. (1999) в своей работе сообщают о потребности в переливании крови после эндопротезирования тазобедренного сустава у 39% больных. По мнению авторов, создается массивная гемотрансфузия увеличивает риск перегрузки объемом жидкости, а также увеличивает длительность госпитализации. C. Kaiser с соавторами (2008) также отмечают, что потребность в гемотрансфузиях повышается у диализных больных на 24,1% по сравнению с пациентами без заболеваний почек. Таким образом, количество переливаний донорской крови при

эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, находящихся на гемодиализе, выше в 2–8 раз (Jha V. et al., 2013). 50% пациентов переливание крови выполняется интраоперационно (у пациентов без хронической болезни почек гемотрансфузия выполняется у 28,5%) (Yongqing Y. et al., 2019).

Переливание аллогенной крови повышает риск инфекционного поражения, гемолитических реакций, перегрузки жидкостями, острой легочной недостаточности, коагулопатии, аллергических реакций, фебрильных негемолитических реакций (Goodnough L. et al., 1990), и увеличивает риск парапротезных инфекций (Newman E. et al., 2014), повышает риск развития посттрансфузионной пурпуры, тромбоцитопении, цитрата токсичности, перегрузки железом а также приводит к иммуномодуляции.

Объем гемотрансфузий у диализных больных выше, поскольку изначально у них наблюдается хроническая анемия. Некоторые исследователи подчеркивают влияние предоперационного уровня гемоглобина на потребность в гемотрансфузиях (Pierson J. et al., 2004; Loftus T. et al., 2016). J. Salido с соавторами (2002) отмечают 100% потребность в переливании донорской крови при уровне гемоглобина ниже 110 г/л. Коррекция анемии не только уменьшает риски, связанные с переливанием аллогенной крови, но и способствует снижению послеоперационных осложнений и реабилитации, уменьшая койко-день. У пациентов с уровнем гемоглобина 80–100 г/л в послеоперационном периоде отмечается слабость, высокая частота синкопальных состояний, сниженная возможность самостоятельного передвижения и реабилитации.

Использование дренажей увеличивает потребность в переливании донорской крови (Parker M. et al., 2007).

Однако в мировой литературе не встречается описания алгоритмов кровесбережения для больных, находящихся на гемодиализе. В основном приводятся данные о больших объемах кровопотери, высокой потребности в гемотрансфузиях и большом количестве осложнений.

**Цель исследования:** разработать рациональную программу (схему) применения кровесберегающих технологий при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с внутрисуставными переломами проксимального отдела бедра и их последствиями на фоне гемодиализа.

### **Задачи исследования**

1. Оценить объем кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава при переломах шейки бедренной кости и их последствий у больных, получающих заместительную почечную терапию, определить потребность в гемотрансфузии.

2. Оценить эффективность использования различных способов кровесбережения у диализных больных после выполнения эндопротезирования тазобедренного сустава.

3. Разработать и апробировать в клинике наиболее рациональную программу кровесбережения, которая позволяет в наибольшей степени уменьшить объем кровопотери.

4. В сравнительном аспекте изучить краткосрочные результаты лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного сустава в группе с использованием предложенной программы кровесбережения и, соответственно, в контрольной группе.

### **Научная новизна**

1. Впервые в России научно обоснована целесообразность и эффективность использования транексамовой кислоты в дозировке 5 мг/кг массы тела, позволяющая в наибольшей степени уменьшить объем интраоперационной кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией почечной недостаточности.

2. Разработана оптимальная программа периоперационного кровесбережения у больных, получающих заместительную почечную терапию при эндопротезировании тазобедренного сустава.

3. Впервые в России установлена взаимосвязь уровня гематокрита и объема кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных.

### **Практическая значимость**

1. В нашем исследовании определен средний уровень кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных, определена потребность в гемотрансфузии.

2. Для практического использования в клинике была разработана и апробирована рациональная программа кровесбережения при эндопротезировании тазобедренного сустава при переломах шейки бедренной кости и их последствий, основанная на комплексном применении транексамовой кислоты, десмопрессина, конъюгированных эстрогенов.

3. В исследовании даны рекомендации по выполнению гемотрансфузий при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных.

4. Практическое использование предложенной программы позволило уменьшить количество трансфузий гемокомпонентов, достоверно уменьшить количество геморрагических и инфекционных осложнений.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных, получающих заместительную почечную терапию, целесообразно применять кровесберегающие технологии в целях профилактики общих и местных осложнений при операции эндопротезирования тазобедренного сустава, выполненных по поводу переломов шейки бедра и их последствий.
2. У больных, получающих заместительную почечную терапию, перед эндопротезированием тазобедренного сустава следует корректировать

низкие показатели гематокрита путем заблаговременного назначения препаратов эритропоэтина и железа.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, соответствуют специальности 14.01.15 – «Травматология и ортопедия».

### **Личный вклад автора**

Диссертационная работа является самостоятельным трудом автора, основанным на результатах собственных клинических исследований. Ему принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, формировании базы данных пациентов. Самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов проведенных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации, написаны все разделы диссертации и автореферат. Автор самостоятельно выполнил 30% оперативных вмешательств, в 70% участвовал в качестве первого ассистента.

### **Апробация и реализация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ.

По теме диссертации сделано 7 докладов на научно-практических конференциях различных уровней, в том числе на III Всероссийской конгрессе с международным участием «Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях (Санкт-Петербург, 2018); 13-м Конгрессе European Hip Society (Гаага, 2018); IV всероссийском конгрессе с международным участием «Медицинская помощь при травмах и неотложных состояниях в мирное и военное время. Новое в организации и технологиях» (Санкт-Петербург, 2019); II Евразийском ортопедическом форуме (Москва, 2019); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы

травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2019); 20-м Конгрессе EFFORT (Лиссабон, 2019).

Материалы диссертационного исследования используются при чтении лекций и проведении семинарских занятий с клиническими ординаторами и аспирантами, а также врачами, проходящими усовершенствование по программам дополнительного профессионального образования на кафедре травматологии и ортопедии в ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы трех глав исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование включает 56 таблиц, 32 рисунков. Список литературы содержит 186 источников, из них – 14 отечественных авторов и 172 иностранных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию

В нашей стране впервые эндопротезирование тазобедренного сустава у пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, выполнил профессор В.А. Неверов (1985) по поводу патологического перелома шеек обеих бедренных костей. Было отмечено, что у диализных больных имеет место более тяжелое поражение крупных суставов, а также более отягощенный коморбидный фон (Неверов В.А., Салман Раед, 2005).

А.М. Раед в 2006 году защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора В.А. Неверова: «Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с хронической почечной недостаточностью». В ней автор доказал, что у больных, находившихся на гемодиализе, имеется поражение сразу нескольких систем организма человека, наблюдается высокая частота патологических переломов вследствие уремической остеодистрофии, выраженный остеопороз, большое количество осложнений.

По данным мировой литературы, отмечается высокий риск вывихов – 6,5 % (2,2% - у пациентов, не страдающих заболеваниями почек (Morrey V., 1996) в течение 30 дней после операции, высокий риск глубокой инфекции – 2,6% в течение 1 года (0,2 – 1,1% - в течение первых 5 лет, у пациентов, не страдающих заболеваниями почек (Urquhart D. et al., 2010), высокий уровень смертности - 16.1% (<0,55% -у пациентов, не страдающих заболеваниями почек (Wolfe R. et al., 1999), высокая частота ревизионных вмешательств после эндопротезирования тазобедренного сустава в 19% (Lieberman J. et al., 1995).

В работе D. Reategui (2015) указывается, что инфекционные осложнения составляют 10%, в то время как общая частота осложнений составляет 13-61% (Lozano R. et al., 2012). По другим данным, отмечается 33% осложнений, среди которых инфекции составляют 12% (Lieu D. et al., 2014).

В. Tosun с соавторами (2010) сообщают о большом количестве неудовлетворительных исходов после остеосинтеза переломов шейки бедра у больных, находящихся на гемодиализе, из-за метаболических нарушений в костной ткани.

О. Karaeminoğulları с соавторами (2007) ретроспективно оценивали результаты лечения переломов шейки бедра у гемодиализных больных с применением остеосинтеза и эндопротезирования. Анализ данных показал, что преимущество на стороне эндопротезирования, т.к. после остеосинтеза наблюдались многочисленные осложнения.

А. Salduz с соавт. (2017) в своих исследованиях сообщают о 38,1% осложнений после эндопротезирования. Авторы также указывают на высокий процент инфекционных осложнений (4,7%) и связывают это с недиагностированной и вовремя не эвакуированной гематомой послеоперационной раны.

Г. Ackland с соавт. (2011) сообщают о двухкратном риске легочных, инфекционных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, неврологических и инфекционных осложнений и увеличенном в 4 раза койко-дне. Puvanesarajah с соавт. (2016) сообщают о значительном повышении послеоперационных осложнений в течение 3 месяцев и увеличенном показателе смертности в 2,8 после операций на позвоночнике.

McCleery с соавт. (2010) сообщают о более высоком уровне ранних (1,6%) и поздних (4,47%) инфекционных осложнений у больных с хронической болезнью почек. Авторы связывают более высокую частоту инфекционных осложнений с дефицитом питания тканей из-за большого числа сопутствующих заболеваний у больных с хронической болезнью почек.

Во многих работах отмечается длительное пребывание гемодиализных больных в стационаре при операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Например, у D. Reategui с соавт. средний койко-день составил 16 (10-29) (Reategui D., 2015). М. Shrader с соавт. (2006) наблюдают повышение койко-дня на 7 (на 75%), в среднем он составил 9,71 (1-75) (Shrader M. et al., 2006). С. Dong и

соавторы сообщают, что койко-день составил  $22,3 \pm 5,66$  (Dong C. et al., 2016), у S. Ahmet длительность госпитализации составила 19,74 (8-120) дней (Ahmet S. et al., 2017). По одним данным, среднее время пребывания пациентов с почечной недостаточностью при выполнении операций по эндопротезированию тазобедренного сустава больше на 2 дня (Kaiser C. et al., 2019), по другим данным, на 4 дня вне зависимости от осложнений (Sunday J. et al., 2002). R. Garza с соавт. также сообщают о повышенном риске послеоперационных осложнений у пациентов на гемодиализе и увеличенном койко-дне на 15 при выполнении оперативных вмешательств (De la Garza Ramos R. et al., 2016).

A. Miric с соавт. в своем исследовании проанализировали более 20000 результатов эндопротезирования тазобедренного сустава у больных с хронической болезнью почек и не выявили значительного повышения смертности, но отметили высокую частоту повторных госпитализаций (Miric A. et al., 2014).

В некоторых других исследованиях также сообщается о минимальных периоперационных осложнениях, а показатель смертности приближается к показателю у больных без заболеваний почек (Abbott K. et al., 2003; Nagoya S. et al., 2005). В ретроспективном исследовании K. Abbot с соавт. (2003) сообщается, что смертность после артропластики тазобедренного сустава в течение 30 дней составила 0,25%, что соответствует таковому у больных без хронической болезни почек.

Расхождения в результатах этих исследований могут быть обусловлены малой выборкой, этиологией поражения сустава, а также разным коморбидным фоном у пациентов.

Сводные результаты исследований представлены в таблице 1.

Сравнение результатов исследований по эндопротезированию  
тазобедренного суставов у гемодиализных больных

Исследование	Тип операции	Количество пациентов	Частота осложнений	Смертность	Дополнения
Sunday J. et al., 2002	Первичное эндопротезирование ТБС и КС	14	100%	4 из 14 госпитальная	
Sakalkale D. et al., 1999	Первичное эндопротезирование ТБС	12	58%	8,3% в течение 1 месяца; 58% в течение 38 месяцев	13% глубокая инфекция, смерть в течение 1 месяца от пневмонии
Ackland G. et al., 2011	Эндопротезирование ТБС и КС	526	253 из 526 пациентов. Риск осложнений: дыхательная в 2,2 раза Инфекционные в 1,7 Сердечно-сосудистые в 2,4 Неврологические в 4,8	-	Увеличение койко-дня
Abbott K. et al., 2003	Тотальное эндопротезирование ТБС	1477	-	Смертность 0,25% в течение 30 дней, 30% в течение 3 лет	-
Li W. et al., 2010	Тотальное эндопротезирование ТБС	20	-	1 смерть в течение 2 лет	-
Miric A. et al., 2014	Тотальное эндопротезирование ТБС	1269	1,6% тромбоемболия, 1,3% инфекция, 11,7% повторное обращение в течение 90 дней	0,3% в течение 90 дней	-
Bucci J. et al., 2002	Тотальное эндопротезирование КС	475	-	0,1% в течение 30 дней, 15% в течение 3 лет	-

## 1.2. Действующий алгоритм кровесбережения

Алгоритм кровесбережения у больных, не страдающих заболеваниями почек, состоит из: предоперационного, интраоперационного и послеоперационного этапов.

В предоперационном периоде необходимо выполнить коррекцию анемии, а также адекватный прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Причинами анемии в предоперационном периоде могут быть сниженная продукция эритроцитов (железодефицит, дефицит витамина В12, хроническая почечная недостаточность, очаги хронического воспаления, аутоиммунные заболевания) и кровопотеря (желудочно-кишечные, гинекологические, травматические). Коррекция анемии заключается в приеме препаратов железа и использовании стимуляторов гемопоэза, лечении хронических заболеваний, вызывающих кровопотерю.

Многие пациенты принимают: аспирин, клопидогрель, варфарин, ривороксабан, апиксабан, дабигатран. В качестве предоперационной подготовки рекомендуется отказаться от их приема, при невозможности разработать индивидуальный план перехода на гепарин и обратно для проведения эндопротезирования.

Во время операции важную роль играет правильная укладка пациента на операционном столе. Давление упорами в область брюшной стенки может увеличить таковое в нижней полой вене и в результате увеличить объем кровопотери. Гипотермия во время операции приводит к нарушению функции белков системы гемостаза и снижает ее эффективность, что также увеличивает кровопотерю (Rajagopalan S. et al., 2008). Региональная анестезия снижает артериальное и венозное давление в области операционного доступа, уменьшая объем кровопотери. В метаанализе 2006 года отмечено значительное преимущество спинально-эпидуральной анестезии по сравнению с общим наркозом (Richman J. et al., 2006). Снижение артериального давления также уменьшает объем кровопотери (Beck J. et al., 2014).

Важную роль играет оперативная техника, а именно аккуратность работы с мягкими тканями, использование электрокоагулятора, лигирование крупных сосудов.

Управляемая гемодилуция позволяет уменьшить кровопотерю за счёт разбавления крови кристаллоидами. Ещё используют системы аутореинфузии крови. Исследования показывают, что в Великобритании в 53% госпиталей используют Cell-Saver. Показанием является кровопотеря более 1 л или 20% от установленного объема крови, повышенный риск кровотечений, пациенты с редкой группой крови (AAGBI safety guideline, 2009).

Широко используется транексамовая кислота. При ее использовании потребность в гемотрансфузии снижается на 30% (Ker K. et al., 2012).

В послеоперационном периоде используются пассивные системы аутореинфузии дренажной крови. Необходимо следить за лабораторными показателями, например, переливанием плазмы при низком уровне фибриногена. Другой методом является внутривенное введение препаратов железа. Исследование, проведенное с 1965 по 2013 г. с участием 19253 пациентов показало преимущество внутривенного введения препаратов железа (быстрый подъем гемоглобина на 50% на 5-й день, на 75% – на 10–14-й день) при отсутствии риска побочных эффектов или инфекционных осложнений в зоне хирургического доступа (Avni T. et al., 2015).

Однако в представленном алгоритме кровесбережения не учитываются и не регламентируются особенности больных с терминальной стадией болезни почек, а лишь констатируется факт риска большого объема кровопотери.

### **1.3. Анемия у гемодиализных больных**

Большинство больных с заместительной почечной терапией имеют хроническую анемию. По данным литературы, средний уровень гемоглобина у больных на гемодиализе при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет  $94,1 \pm 19,7$  г/л (Lošťák J. et al., 2013). Также отмечается низкий гематокрит – 32,4 (29,4–36,0) (World Kidney Day: Chronic Kidney Disease, 2015).

Впервые связь анемии и хронической болезни почек была отмечена около 170 лет назад в работах Richard Bright (Bright R., 2000). Анемия при хронической болезни почек приводит к снижению качества жизни, увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, частоту госпитализаций, нарушения когнитивных функций и смертности (KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2006). Анемия при хронической болезни почек бывает нормоцитарная, нормохромная и гипопролиферативная.

В 1953 году была высказана гипотеза о дефиците эритропоэтина как причины анемии у гемодиализных больных (Erslev A., 1953). Создание препарата Эритропоэтин в 1970-1980 годах позволило изучить циркулирующий уровень эритропоэтина крови (Lin F. et al., 1985). В результате было отмечено, что при небольшой степени анемии у гемодиализных больных, уровень эритропоэтина был непропорционально низок по отношению к степени анемии, при этом у больных с нормальной функцией почек и наличием анемии уровень эритропоэтина был выше в 10–100 раз (McGonigle R. et al., 1984). Важным ограничением в этих исследованиях было измерение всех иммунологических фрагментов эритропоэтина, которые не всегда коррелируют с биологической активностью (Cotes P. et al., 1989).

Революция в коррекции анемии наступила в 1980-х, когда был разработан рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Этот стимулятор эритропоэза значительно улучшил качество жизни, снизив потребность в переливаниях крови и, связанных с этим осложнений (вторичная перегрузка железом, инфекции, сенсбилизация организма перед предстоящей трансплантацией почки) (Eschbach J. et al., 1987).

Однако стали заметны побочные эффекты, включающие усиление гипертонической болезни, эпилептические припадки, тромбозы гемодиализных фистул (Winearls C. et al., 1986), но не было отмечено снижения осложнений, связанных с анемией, таких как смертность, обострений сердечно-сосудистых

осложнений, гипертрофии левого желудочка, усугублении стадии почечной недостаточности.

Последние исследования у гемодиализных и преддиализных больных показывают увеличенный риск смертности, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта при использовании эритропоэтина до достижения целевых уровней гемоглобина выше 110 г/л (Singh A. et al., 2006; Pfeffer M. et al., 2009). Выявили взаимосвязь между приемом эритропоэтина и прогрессированием злокачественности и увеличения смертности у больных с онкологическими заболеваниями (Bennett C. et al., 2009).

В настоящее время до сих пор не определен целевой уровень гемоглобина у диализных больных. По некоторым данным более низкий гемоглобин (приблизительно 103 г / л) был связан с повышенным риском смерти у пациентов, находящихся на гемодиализе (Song K. et al., 2017). По другим данным, уровень гемоглобина выше 110 г/л не приводит к снижению смертности после коррекции (Kwon O. et al., 2015). В то же время недавние метаанализы показывают повышенный риск смертности при гемоглобине выше 130 г/л у пациентов на гемодиализе, а сниженный гемоглобин уменьшает риск тромбоза на 34% (Vinhas J. et al., 2012). Во многих действующих руководствах считают необходимым поддерживать показатель гемоглобина крови у пациентов на гемодиализе на уровне 115–130 г/л (Voelaert J. et al., 1990).

В то же время отмечается резистентность анемии при терминальной стадии болезни почек к эритропоэтину в 10–20% случаев. (KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2006). Причиной этого является хроническое воспаление вследствие циркуляции уремических токсинов (Kovesdy C. et al., 2017).

Помимо дефицита эритропоэтина в развитии анемии принимает участие дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 из-за потери при гемодиализе (Besarab A. et al., 2007).

В связи с периодическими гемотрансфузиями, у гемодиализных больных отмечается вторичная перегрузка железом. Железо участвует в транспортировке

кислорода, клеточном дыхании и синтезе ДНК. Однако при высоких уровнях железа возникает токсический эффект из-за появления свободных радикалов, повреждающих ткани. В связи с этим уровень железа необходимо строго контролировать. Железо (20-28 мг) продуцируется при утилизации эритроцитов крови, запасаясь в ретикулярных макрофагах. Небольшое количество (1–2 мг) всасывается в кишечнике и откладывается в печени. Ежедневно в кишечнике теряется около 1–2 мг железа, с кожей и во время менструаций. Системный баланс поддерживается путем выделения железа из макрофагов и печени (Vabitt J. et al., 2010).

У больных с терминальной стадией заболевания почек отмечается повышенный уровень потери железа в 1–3 г в течение года. Это связано с хроническими кровотечениями из-за нарушения агрегации тромбоцитов при уремии, частыми флеботомиями, и задержкой части крови в гемодиализных аппаратах (Besarab A. et al., 2007). Кроме того, замечено значительное ухудшение всасывания железа. Так в ряде исследований не обнаружили разницы во влиянии на степень анемии при пероральном приеме железа и плацебо, но видна значительная разница при использовании внутривенных препаратов железа у гемодиализных больных. Кроме того, использование железа позволяет снизить дозу эритропоэтина в крови (Markowitz G. et al., 1997).

В дополнение у больных с хронической почечной недостаточностью имеется функциональный дефицит железа, связанный с нарушением выделения железа из депо. Это подтверждается низкой концентрацией трансферрина (маркер циркулирующего железа) и нормальным или высоким уровнем ферритина (маркер запасов железа в депо). Консенсусы по лечению таких пациентов препаратами железа указывают на низкую эффективность и вероятность побочных эффектов, включающих опосредованное оксидантами повреждение тканей из-за депонирования железа и увеличенный риск инфекций. Однако высокий уровень сывороточного ферритина как показатель накопления железа в депо организма не специфичен, поскольку ферритин также изменяется при инфекции, воспалительных заболеваниях, болезнях печени и онкологии.

Имеется предположение, что низкий уровень гемоглобина может потенциально приводить к перегрузке железом, что может привести к усилению роста бактерий и ухудшению функции фагоцитов. Исследование показало, что перегрузка железом делает пациентов, находящихся на гемодиализе, более восприимчивыми к бактериемии (Voelaert J. et al., 1990).

Таким образом, анемия у больных с терминальной стадией болезни почек имеет многофакторные причины, включающие дефицит эритропоэтина, ингибирование эритропоэза уремическими токсинами, снижением времени жизни эритроцитов и нарушения гомеостаза железа.

Все же до конца не определен целевой уровень коррекции, поскольку при полной компенсации анемии повышается риск смертности и обострений со стороны общесоматических заболеваний.

В действующих рекомендациях нет данных о целевом уровне показателей красной крови, необходимых для проведения оперативных вмешательств.

#### **1.4. Гемостаз у больных, не страдающих заболеваниями почек**

Гемостаз — это процесс, который поддерживает целостность системы кровообращения после повреждения сосудистой стенки. При нормально функционирующей системе гемостаза повреждение сосудистой стенки инициирует каскад скоординированных событий, направленных на закрытие повреждения. В результате формируется сгусток, состоящий из тромбоцитов и комплекса тромбина и фибрина (Furie B., 2008). С другой стороны, этот процесс ограничивается механизмами, предотвращающими чрезмерное тромбообразование и повреждения тканей (Lane D. et al., 2005). Схема нормального гемостаза представлена на рисунке 1.

У больных, не страдающих заболеваниями почек, при повреждении сосудистой стенки обнажаются субэндотелиальные структуры: коллаген, ламинин, фибронектин, тканевой фактор и фактор Виллебранда. На поверхности тромбоцитов имеются ряд гликопротеиновых (GP) рецепторов, включающих GP-VI, которые связываются с коллагеном и инициируют адгезию и активацию

тромбоцитов, а также GP-Ib-V-IX, которые взаимодействуют с коллаген-связывающим фактором Виллебранда, также принимающим участие в адгезии тромбоцитов (Holtkotter O. et al., 2002).

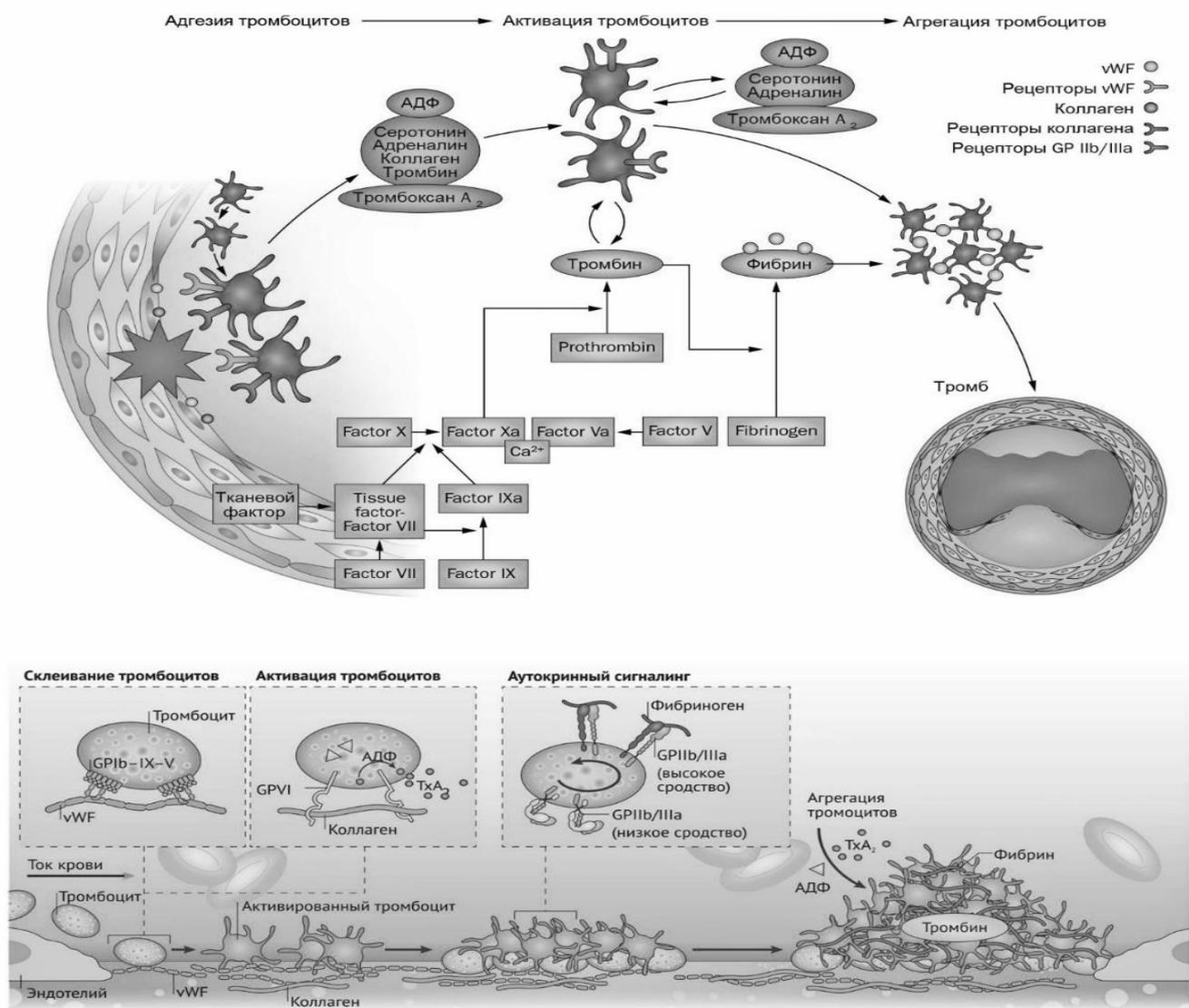


Рис. 1. Схема нормального тромбоцитарного гемостаза (Carodanno D. et al., 2013)

Тромбоциты при этом меняют форму от дискоидной до таковой с псевдоподиями, которая прилипает к эндотелию. В дополнение к коллаген-связанной активации тромбоцитов, тканевые факторы запускают другой независимый путь активации тромбоцитов, путем взаимодействия с фактором VII, формируя комплекс тканевой фактор/фактор VII, который, в свою очередь,

активирует протеолитический каскад путем активации фактора X, и ряда других ферментов, приводя в конечном итоге к формированию тромбина. Тромбин, в свою очередь, взаимодействует со своим рецептором на поверхности тромбоцитов и приводит к выделению аденозиндифосфата, серотонина и тромбоксана A<sub>2</sub>. Эти агонисты тромбоцитов усиливают сигнал к формированию тромба путем активации других тромбоцитов из сосудистого русла и увеличивают их количество для формирования тромба (Furie В., 2008). Тромбоксан A<sub>2</sub> синтезируется в тромбоцитах из арахидоновой кислоты, которая выделяется близлежащими эндотелиальными клетками. Функция тромбоксана A<sub>2</sub> – агонист тромбоцитов и вазоконстриктор (Bhagwat S. et al., 1985).

Активация тромбоцитов также включает формационные изменения в комплексе GPIIb/IIIa, который увеличивает родство фибриногена и фактор Виллебранда, и таким образом усиливает взаимодействие тромбоцитов друг с другом (Savage В. et al. 1992). Тромбоциты также выделяют фибронектин, который стабилизирует агрегацию тромбоцитов (Lane D. et al. 2005), и тромбоцитарный фактор роста, который опосредует восстановление тканей (Raines E., 2004).

Окончание процесса формирования сгустка включает множество факторов: антитромбин, ингибитор тканевого фактора, протеин С/протеин S. В дополнение простациклин и NO ограничивают тромбоцитарную реактивацию (Lane D. et al., 2005). Антитромбин нейтрализует большинство ферментов коагуляционного каскада, включая факторы Ха, IXa, XIIa и тромбин (Perry D., 1994). Ингибитор тканевого фактора формирует комплексы с Ха факторами, таким образом ингибируя комплекс тканевой фактор/фактор IIa. Протеин С активируется комплексом тромбин/тромбомодулин, который формируется в процессе формирования тромба, взаимодействует с протеином S, инактивируя фактор Va и VIIIa (Fulcher C. et al., 1984). В то же время в эндотелии синтезируется простациклин, являющийся антагонистом агрегации тромбоцитов и тромбоксан A<sub>2</sub> вазоконстрикции (Grosser T. et al., 2006). NO, также

продуцирующийся эндотелием, ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов (Moncada S., Higgs A., 1993).

Организация и удаление тромба регулируется протеолитическим белком плазмином, который образуется из предшественника пламиногена. При взаимодействии пламиногена с фибрином и тканевым активатором пламиногена образуется плазмин. Плазмин расщепляет продукты распада фибрина, включая D-димер. Плазмин также расщепляет фибриноген. Его активность регулируется эндотелием, который секретирует сывороточный активатор протеаз пламиногена (такие как тканеспецифичный активатор пламиногена) и ингибитор активатора пламиногена (PAI-1 и PAI-2) (Kolev K., Machovich R., 2003). Схема нормального гемостаза представлена на рисунке 2.

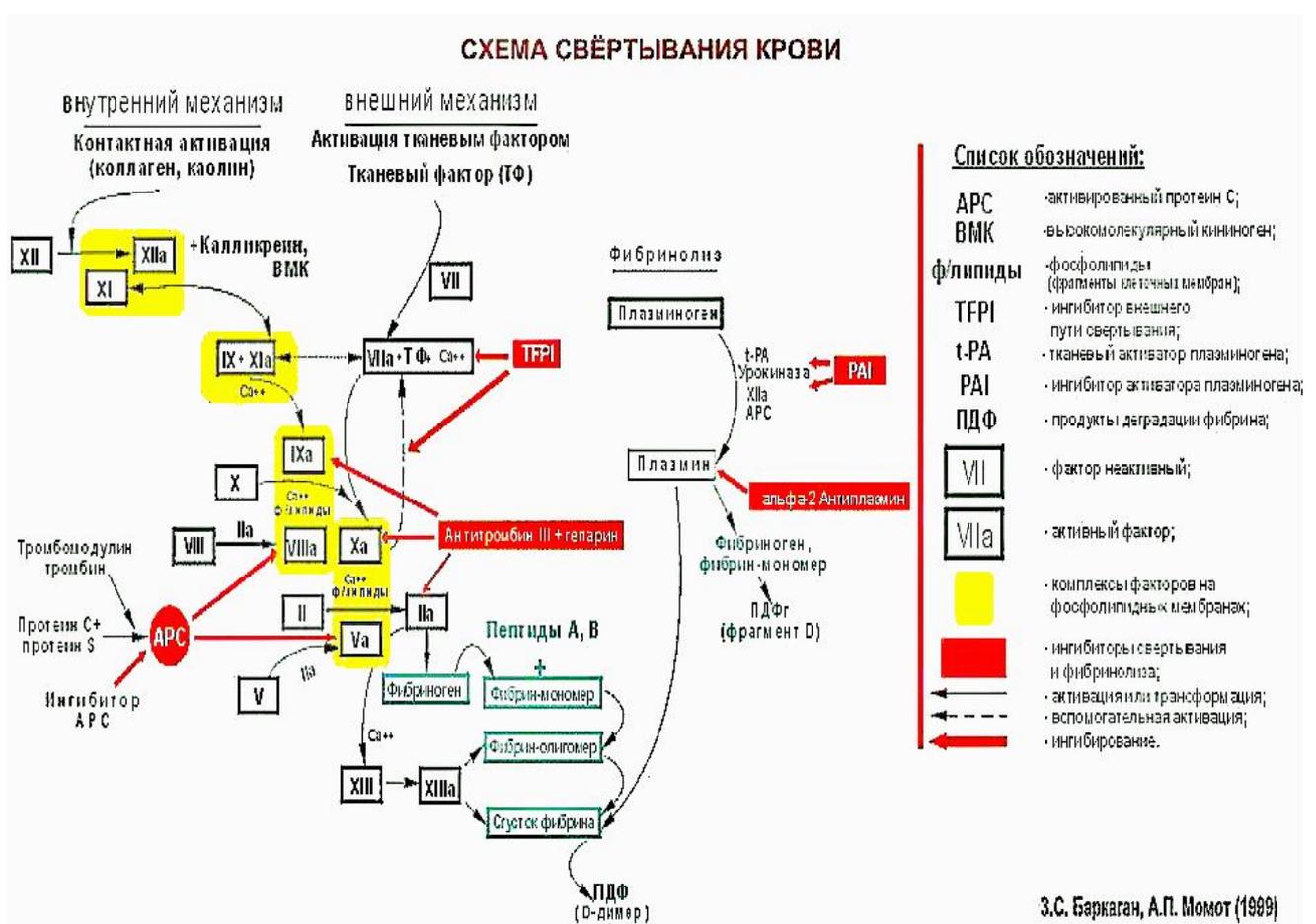


Рис. 2. Система нормального гемостаза (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001)

## 1.5. Особенности гемостаза у больных с хронической болезнью почек

Нарушения в функциях тромбоцитов или коагуляционном звене приводят к нарушениям свертываемости крови, в то же время гиперактивация и аномалии в регуляционном звене могут приводить к чрезмерному тромбообразованию и патологическому тромбозу. У пациентов с разными степенями почечной недостаточности наблюдаются все аспекты нарушений гемостаза, приводя как к сердечно-сосудистым нарушениям вследствие тенденции к тромбозам, так и к геморрагическим осложнениям из-за дисфункции тромбоцитов (Voccardo P. et al. 2004).

В литературе описаны нарушения в системе гемостаза даже при умеренной степени почечной недостаточности в дополнение к гиперактивности тромбоцитов (Thijs A. et al., 2008). В ряде сообщений описывается нарушение высвобождения тканевого активатора плазминогена из эндотелия, несмотря на интактную эндотелий-зависимую вазодилатацию (Hrafnkelsdottir T. et al., 2004). Поскольку высвобождение тканевого активатора плазминогена играет важную роль в процессе ремоделирования тромба, ухудшение его высвобождения, вероятно, влияет на своевременный тромболизис и может способствовать гипофибринолитическому состоянию и повышенному риску атеротромботических осложнений. Повышенная концентрация фибриногена в плазме связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (Cantin V. et al., 2002) и может способствовать росту атеросклеротических бляшек, стимулируя агрегацию тромбоцитов и локального отложения фибрина в поврежденный эндотелий (Serna G. et al., 1994).

Сообщается об увеличенной концентрации фибриногена плазмы, напрямую коррелирующего с маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок и интерлейкин-6 (Cetin O. et al., 2006). Также сообщается о повышенном уровне тканевого фактора в плазме (Pawlak K. et al., 2009). В дополнение к роли тканевого фактора в активации тромбоцитов, тканевой фактор также является медиатором воспаления, поскольку он активирует протеазо-активируемый рецептор-1 и вызывает каскад внутриклеточных воспалительных сигналов, таких

как ядерный фактор В, что приводит к развитию атеросклероза у больных с хронической болезнью почек (Chu A. et al., 2005).

Активация ренин-ангиотензиновой системы также связывается с развитием прокоагулянтных состояний у пациентов с гипертензией, что также сообщается и у пациентов с хронической болезнью почек, поскольку фармакологическое воздействие на эту систему связывали с понижением риска заболеваемости сердечно-сосудистой патологии и снижением смертности и с более медленным прогрессированием хронической болезни почек (Brenner B. et al., 2001). В частности, сообщается об увеличенной концентрации фибриногена, D-димера и ингибитора активатора плазминогена при гипертензии, что также связывается с прогрессией хронической болезни почек.

Małyszko J. и соавторы в своем исследовании сообщают о пониженном уровне фактора Виллебранда и тромбомодулина (Małyszko J. et al., 2004) как проявлении эндотелиальной дисфункции, увеличенном уровне факторов XII и VII, увеличенном уровне комплексов активированного протеин С. Tomura S и соавторы сообщают об увеличенном уровне комплексов тромбин-антитромбин, сниженная активность антитромбина (Tomura S. et al., 1991). При этом не всегда наблюдается увеличение фибриногена плазмы. Средние уровни фибриногена крови у больных на гемодиализе составляют  $3,8 \pm 0,8$  г/л (Gäckler A. et al., 2019).

Таким образом, у больных с хронической болезнью почек наблюдаются следующие нарушения системы гемостаза: увеличенный уровень тканевого фактора, сниженный уровень фактора Виллебранда, увеличенный уровень XIIa и VIIa, протеина С, фибриногена, увеличенный ингибитор активатора плазминогена-1, сниженный уровень тканевого активатора плазминогена.

В то же время у больных с терминальной стадией почечной недостаточности отмечается повышенный риск кровотечений в связи с дисфункцией тромбоцитов. Отмечаются нарушения в тромбоцитарных гликопротеинах, например GPIIb/IIIa, нарушенное выделение аденозидифосфата и серотонина, нарушенный метаболизм арахидоновой кислоты и простагландинов, что приводит к нарушениям в адгезии и агрегации тромбоцитов. В то же время

ряд уремиических токсинов (гуанидинсукциновая кислота и метилгуанидин) также могут нарушать функцию тромбоцитов путем стимуляции выделения NO (Noris M. et al., 1993).

Нарушения функции тромбоцитов клинически могут проявляться в спонтанных слизисто-кожных кровотечениях (носовые кровотечения, кожные кровотечения при легкой травме), желудочно-кишечных кровотечениях (Wasse H. et al., 2003). Нарушения системы гемостаза по данным литературы представлены в таблице 2.

Нарушения гемостаза у больных, находящихся на гемодиализе, по данным литературы

Прокоагулянты	Фибриноген	Повышен (Lutz J. et al., 2014; Dubin R. et al., 2011; Jalal D. et al., 2010; Huang M. et al., 2017; Segarra A. et al., 2017)
	Тканевой фактор (FIII)	Повышен (Adams M. et al., 2008; Lutz J. et al., 2014; Dubin R. et al., 2011; Jalal D. et al., 2010; Mezzano D. et al., 1997)
	Фактор VIIa	Повышен (Adams M. et al., 2008; Lutz J. et al., 2014; Jalal D. et al., 2010; Huang M. et al., 2017)
	Фактор X	Снижен (Adams M. et al., 2008)
	Фактор фон Виллебранда	Понижен (Dubin R. et al., 2011; Jalal D. et al., 2010; Huang M. et al., 2017)
	Фактор XIIa	Повышен (Lutz J. et al., 2014; Jalal D. et al., 2010)
	Фактор VIII	Повышен (Dubin R. et al., 2011; Huang M. et al., 2017; Molino D. et al., 2006; Shashar M. et al., 2015; Cheung K. et al., 2018)
	Фактор V	Не изменен по сравнению с больными без ХБП (Huang M. et al., 2017)
	АПТВ (прекаликреин, ф XII, ф XI, ф IX, протромбин, фибриноген)	Не изменен по сравнению с больными без ХБП (Huang M. et al., 2017)
	Протромбиновое время	Не изменен по сравнению с больными без ХБП (Huang M. et al., 2017)
Факторы, ограничивающие коагуляцию	Антитромбиновая активность	Снижена (Adams M. et al., 2008; Lutz J. et al., 2014) Не изменена (Mortberg J. et al., 2016)
	Антитромбин III	Не изменен по сравнению с

		больными без ХБП (Huang M. et al., 2017)
	Ингибитор тканевого фактора	Повышен (Dubin R. et al., 2011)
	Протеин С	Снижен (Huang M. et al., 2017)
	Активный протеин С	Повышен (Lutz J. et al., 2014)
	Протеин S	Не изменен по сравнению с больными без ХБП (Huang M. et al., 2017)
	Тромбомодулин	Повышен (Dubin R. et al., 2011; Segarra A. et al., 2001; Mezzano D. et al., 1997; Shashar M. et al., 2015; Bao Y. et al., 2014)
Ингибиторы фибринолиза	Тромбин-активированный ингибитор фибринолиза	Не изменен по сравнению с больными без ХБП (Mortberg J. et al., 2016)
	Ингибитор активатор плазминогена -1 (PAI-1)	Повышен (Jalal D. et al., 2010; Segarra A. et al., 2001; Molino D. et al., 2006) Не изменен (Dubin R. et al., 2011; Mezzano D. et al., 1997)
	Ингибитор активатор плазминогена -1 антиген	Снижен (Mortberg J. et al., 2016)
	Комплекс плазмин-антиплазмин	Повышен (Dubin R. et al., 2011)
Активаторы фибринолиза	Активатор тканевого плазмина	Снижен (Lutz J. et al., 2014)
	Антиген активатор тканевого плазмина	Повышен (Segarra A. et al., 2001)
Маркер распада фибрина	Д-димер	Повышен (Lutz J. et al., 2014; Dubin R. et al., 2011; Huang M. et al., 2017; Segarra A. et al., 2001)
	Фрагменты протромбина 1+2	Повышен (Adams M. et al., 2008)
Структура фибрина	Фибриновая сеть	Более плотная (Mortberg J. et al., 2016)
	Фибриновый сгусток	Более плотный (Undas A. et al., 2008; Schuett K. et al., 2017)
Глобальные параметры	Фибринолизный потенциал	Снижен (Mortberg J. et al., 2016)
	Фибринолитическая активность	Нарушено (Opatrny K. et al., 2002)

	Время лизиса тромба на тромбоэластографии	Нарушен фибринолиз (Matika R. et al., 2014)
	Кинетический анализ коагуляции на тромбоэластографии	Повышенная коагуляция (Huang M. et al., 2017; Matika R. et al., 2014)
	Время окклюзии	Снижено (Sharma S. et al., 2013)
	Время лизиса	Нарушено (Sharma S. et al., 2013)

Измерение циркулирующих уровней тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 или других потенциальных маркеров протромботического статуса проводится в исследованиях, но не рекомендуется в клинической практике.

Обычно у пациентов на гемодиализе имеются нормальные количество тромбоцитов и коагулограмма (включая частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время). Время кровотечения – универсальный тест, в норме составляющий от 1 до 7 минут. Однако он имеет большую вариабельность, поскольку зависит от нескольких факторов, включая первичный гемостаз – функцию тромбоцитов, концентрацию фибриногена, коагуляционные факторы, независимые факторы, такие как состояние кожи и температура (Zupan I. et al., 2003).

Оценка мочевины и креатинина крови прямо не коррелируют с риском кровотечения (Hedges S. et al., 2007).

Таким образом, в настоящее время нет специфических лабораторных тестов, которые могут оценить состояние гемостаза у больных с терминальной стадией почечной недостаточности.

В то же время нет конкретных фармакологических препаратов, которые рекомендуются в качестве патогенетических при нарушениях гемостаза у больных с хронической почечной недостаточностью. Действующие рекомендации направлены на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако эти рекомендации основываются на исследованиях у людей, не получающих гемодиализ, а наличие терминальной стадии почечной недостаточности является

критерием исключения (Charytan D. et al., 2006), либо они основываются на экстраполяции, но не на результатах исследований.

В настоящее время назначаются блокаторы ренин-ангиотензиальдостероновой системы, антиагреганты, статины и фибраты. И хотя использование аспирина рекомендуется при хронической болезни почек, не было проведено исследований, а действующий консенсус утверждает, что аспирин увеличивает риск кровотечений (Holden R. et al., 2008). Есть предположение, что статины могут благоприятно влиять на систему гемостаза у больных с хронической болезнью почек, поскольку они снижают концентрацию холестерина в крови, снижают уровень ингибитора активатора плазминогена -1, тканевого фактора и С-реактивного белка (Ludwig S. et al., 2005). Однако последние рандомизированные исследования по использованию розувостатина у пациентов на гемодиализе не отметили достоверной разницы в частоте сердечно-сосудистых осложнений между основной и контрольными группами (Fellstrom B. et al., 2009).

Таким образом, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеются комплексные нарушения в системе гемостаза, которые могут приводить к повышенному тромбообразованию и риску кровотечений. Универсального лабораторного теста, позволяющего оценить риск тромбообразования или кровотечения, нет; не разработаны патогенетические препараты, позволяющие минимизировать указанные риски.

### **1.6. Влияние препаратов на гемостаз**

Бета-лактамы взаимодействуют с аденозидифосфатными рецепторами на поверхности тромбоцитов. При уремии происходит кумуляция антибиотиков с истощением тромбоцитов, что также создает риск кровотечений (Andrassy K. et al., 1985). Так, при использовании  $\beta$ -лактамов отмечается увеличение времени кровотечения и дисфункция агрегации тромбоцитов, прямо коррелирующее с дозой и длительностью приема. Этот эффект заканчивается при отмене антибиотиков. Третье поколение

цефалоспоринов также угнетает функцию тромбоцитов и ведет к выраженным нарушениям гемостаза (Bang N. et al., 1982).

Применяющаяся при сердечно-сосудистых заболеваниях ацетилсалициловая кислота имеет более выраженный эффект у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, что отмечается в увеличении числа случаев желудочно-кишечных кровотечений (Boyle J., Johnston B., 1983).

Нестероидные противовоспалительные препараты, такие как индометацин, ибупрофен, напроксен, сулфинпиразон, также подавляют тромбоцитарную циклооксигеназу и угнетают функцию тромбоцитов, но, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, нарушения гемостаза обратимы по мере снижения концентрации препарата в крови (Harker L., Fuster V., 1986).

## **1.7. Способы коррекции гемостаза**

### **1.7.1. Роль диализа в нарушениях гемостаза**

Взаимодействие между кровью и компонентами аппарата гемодиализа вызывают активацию тромбоцитов, приводя их к истощению и дисфункции. В ряде работ отмечается повышенный уровень NO крови, фактора некроза опухоли и интрелейкина  $1\beta$  (Noris M. et al., 1993; Herbelin A. et al., 1990). В то же время гепарин, использующийся во время процедуры, вызывает активацию тромбоцитов с последующей тромбоцитопенией.

Диализ улучшает функцию тромбоцитов за счёт удаления уремических токсинов из крови (мочевина, креатинин, фенол, феноловые кислоты), однако за счёт взаимодействия крови с компонентами гемодиализного аппарата происходит активация тромбоцитов с их последующим истощением в дополнение к вводимому гепарину. Риск подобных кровотечений может быть минимизирован путем внедрения метода экстракорпоральной циркуляции для минимизации дозы гепарина или использования перитонеального диализа (Remuzzi G. et al., 1979).

Более выраженный эффект на нормализацию состояния тромбоцитов при перитонеальном диализе объясняется использованием более биосовместимых

диализных мембран, минимизацией дозы гепарина, более тщательной очистке крови от токсинов. Однако в литературе описаны случаи гипоальбуминемии при перитонеальном диализе, которые приводили к гиперактивации тромбоцитов с последующими тромбозами (Sloand E. et al., 1986). Принимались попытки использования региональных методик гепаринизации путем инфузии гепарина во входящую трубку диализатора с последующим введением протамина сульфата в выходящую трубку (Gordon L. et al., 1956). Однако эта методика приводила к гиперактивации антикоагуляции. В связи с этим от нее было решено отказаться. В настоящее время используются методики низкодозового гемодиализа или безгепаринового диализа.

### **1.7.2. Влияние анемии на гемостаз**

Коррекция анемии также оказывает влияние на увеличенное время кровотечения. Отмечено снижение времени кровотечения после гемотрансфузий эритроцитарной массы. Этот эффект был независим от изменений в функциональном состоянии тромбоцитов или уровне фактора Виллебранда (Fernandez F. et al., 1985).

Также значительное сокращение времени кровотечения отметили при использовании эритропотина. В рандомизированном исследовании практически отмечена нормализация времени кровотечения при использовании эритропоэтина у больных с терминальной стадией почечной недостаточности при поддержании гематокрита 27–32% (Vigano G. et al., 1991). И хотя наблюдается улучшение адгезии тромбоцитов к эндотелию, не выявлено увеличения количества тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, маркеров активации тромбоцитов в плазме, глобальных показателей коагуляции антитромбина-3 или фибрина (Geet C. et al., 1989).

### **1.7.3. Трансфузия криопреципитата**

Еще одной методикой уменьшения времени кровотечения является трансфузия криопреципитата, который является производным плазмы, богатым

фактором Виллебранда, фибриногена, фибронектина. Криопреципитат используется при лечении гемофилии А, болезни Виллебранда, гипофибриногенемии и дисфибриногенемии. Описывают применение криопреципитата у пациентов с хронической болезнью почек, если время кровотечения превышает 15 мин (Janson P. et al., 1980). Его эффект развивался через 1 час после трансфузии, достигая максимума через 8 часов. Спустя 24–36 часов клинически значимого эффекта отмечено не было. Однако процедура трансфузии связана с риском трансмиссии инфекционных заболеваний.

#### **1.7.4. Значение десмопрессина**

Альтернативой криопреципитату является десмопрессин, синтетический аналог антидиуретического гормона гипофиза. Десмопрессин вызывает выделение фактора Виллебранда из депо в кровь. Эффект развивается через 1 час, длится 4–8 часов. Время кровотечения возвращается к исходному спустя 24 часа (Mannucci P. et al., 1983). В двух рандомизированных исследованиях эффективная доза составила 0,4 мг/кг массы тела внутривенно (Mannucci P. et al., 1983; Viganò G. et al., 1989).

Также отмечен хороший клинический эффект при интраназальном способе введения в дозе 3 мг/кг массы тела. Эффект десмопрессина снижается при повторном введении, вероятно, в связи с истощением пула фактора Виллебранда (Canavese C. et al., 1985). Среди побочных эффектов отмечали умеренное снижение количества тромбоцитов, умеренную головную боль, умеренную тахикардию, сухость во рту и гипонатриемию. Реже отмечали тромботические осложнения, в основном у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми проблемами.

Таким образом, десмопрессин эффективен как при лечении кровотечения, так и при профилактике кровотечения во время оперативных вмешательств.

Десмопрессин также упоминается в ряде стандартов по предотвращению кровотечений. Ссылаясь на европейский стандарт по профилактике массивных

кровотечений и коагулопатий после травмы, R. Rossaint с соавт. (2016) рекомендуют использовать десмопрессин (0,4 мг/кг) у пациентов с болезнью Виллебранда или у пациентов, получающих антиагреганты.

Американское общество анестезиологов рекомендует использовать десмопрессин при массивном кровотечении у пациентов с дисфункцией тромбоцитов» (Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management, 2015).

Европейское общество анестезиологов: «У пациентов с тяжелым стенозом аорты при развитии дисфункции тромбоцитов вследствие длительного искусственного кровообращения рекомендуется использовать десмопрессин» (Kozek-Langenecker S. et al., 2013).

Общество торакальных хирургов и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов: «Использование десмопрессина целесообразно для уменьшения объема кровотечения и переливания крови у пациентов с дисфункцией тромбоцитов (уремические кровотечения или болезнь Виллебранда)» (Ferraris V. et al., 2011).

В доступной литературе мы нашли многочисленные исследования по опыту использования десмопрессина в ортопедии. Так, в ряде исследований сравнивается объем кровопотери при использовании десмопрессина по сравнению с плацебо у пациентов, не страдающих заболеваниями почек, при операции на позвоночнике, при эндопротезировании тазобедренного сустава по поводу идиопатического коксартроза и при ревматоидном артрите. Результаты показывают снижение объема кровопотери по сравнению с плацебо (Schott U. et al., 1995; Theroux M. et al., 1997; Letts M. et al., 1998; Leino K. et al., 2010).

В ряде исследований сравнивали объем гемотрансфузий при ортопедических вмешательствах. Так, при эндопротезировании коленного сустава и при коррекции сколиоза у пациентов без почечной патологии не было отмечено статистически достоверной разницы в объеме гемотрансфузий по сравнению с плацебо (Theroux M. et al., 1997; Ellis M. et al., 2001). В исследованиях также не

было отмечено достоверной разницы в тромботических и тромбоэмболических осложнениях при использовании десмопрессина по сравнению с плацебо. Однако отмечалась значимая гипотензия.

М. Ellis с соавторами оценивали эффективность десмопрессина и транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава, не страдающих заболеваниями почек. Было отмечена меньшая эффективность десмопрессина (Ellis M. et al., 2001). По объему суммарной кровопотери в работе Zohar с соавт. при использовании десмопрессина была значительно большая кровопотеря (Zohar E. et al., 2001).

Итак, мы видим, что использование десмопрессина в ортопедии показывает некоторое снижение объема интраоперационной кровопотери, не влияет на объем гемотрансфузий по сравнению с плацебо, не вызывает тромбозов и его эффективность ниже таковой транексамовой кислоты у больных, не страдающих заболеваниями почек.

В литературе мы не нашли данных по использованию десмопрессина при ортопедических вмешательствах у больных на гемодиализе.

В то же время при использовании десмопрессина в хирургии отмечается некоторое снижение потребности в гемотрансфузиях у пациентов при сердечно-сосудистых операциях, отсутствие влияния на объем кровопотери при сердечно-сосудистой хирургии у детей, значительное снижение объема кровопотери у больных с нарушенной функцией тромбоцитов. По сравнению с транексамовой кислотой и аprotинином отмечается меньший эффект (Desborough M. et al., 2017).

Механизм действия десмопрессина до конца не ясен (рис. 3). Однако в крови пациентов всегда наблюдается повышение факторов VIII и Виллебранда. Этот эффект наблюдается не только у пациентов с дефицитом указанных факторов, но и у людей с нормальными уровнями. С точки зрения лабораторных анализов, наблюдается кратковременное уменьшение времени свертывания крови (Mannucci P. et al., 1976). При этом не происходит увеличения количества тромбоцитов, но усиливается их агрегация к сосудистой стенке. Фактор FIII и фактор Виллебранда увеличиваются кратковременно и транзиторно, по всей

видимости, из депо. Эффекта от повторного введения десмопрессина не наблюдается, что связывают с истощением пула (Mannucci P. et al., 1976; Mannucci P., 1997).

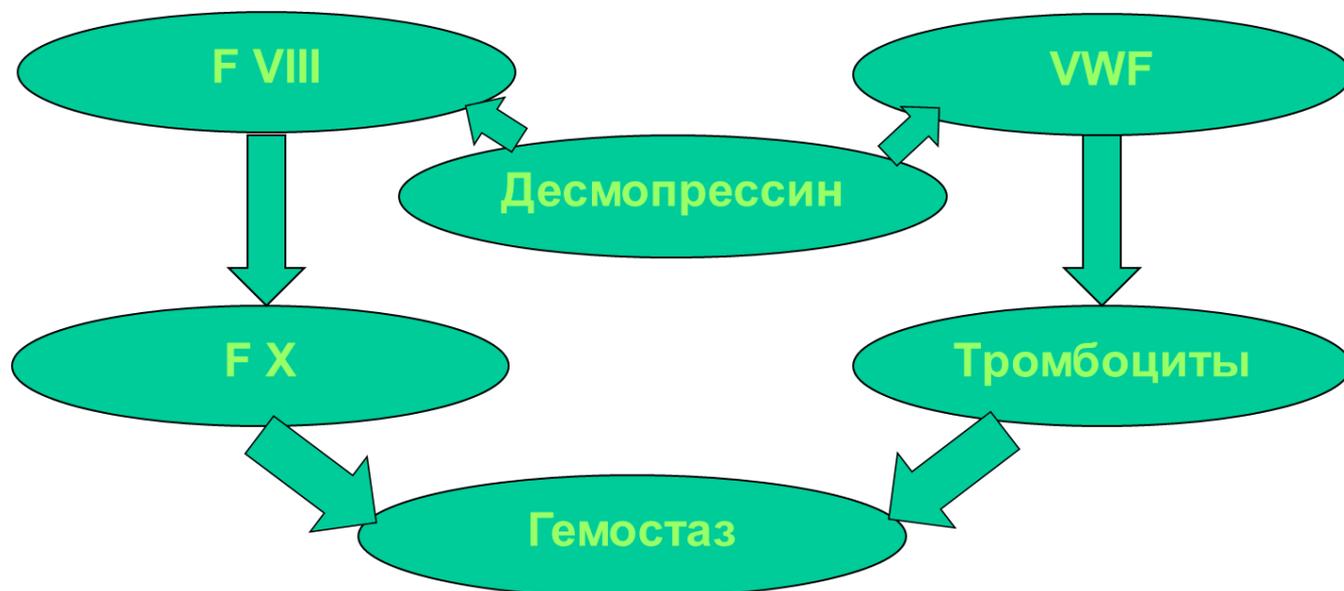


Рис. 3. Влияние десмопрессина на гемостаз

Таким образом, десмопрессин не оказывает существенного влияния на объем кровопотери при оперативных вмешательствах у больных без нарушений системы гемостаза, но позволяет значительно снизить объемы кровопотери при ее нарушениях за счет усиления агрегации тромбоцитов.

Основываясь на многочисленных клинических рекомендациях, в ходе нашего исследования было принято решение использовать дозу в 0,4 мг/кг массы тела однократно за 2 часа до разреза.

### 1.7.5. Роль конъюгированных эстрогенов

Конъюгированные эстрогены используются с 1960-х годов для усиления гемостаза в различных состояниях, в том числе при уремии (Verstraete M. et al., 1968). У пациентов с эпизодами желудочно-кишечных кровотечений и интракраниальных кровотечений или при планировании длительных по времени оперативных вмешательствах используются конъюгированные эстрогены (Liu Y.

et al., 1984). M. Livio с соавторами в своей работе продемонстрировали двухкратное снижение времени кровотечения у больных на гемодиализе при внутривенном введении 0,6 мг/кг массы тела ежедневно. Этот эффект длился 2 недели, достигая максимума на 5 день (Livio M. et al, 1986). Дальнейшие исследования показали неэффективность дозы в 0,3 мг/кг. В то же время однократное введение 25 мг препарата Премарин внутривенно за 2 часа до операции не оказало значительного эффекта на гемостаз и объем кровопотери (Vigano G. et al., 1988). Пероральные эстрогены в дозе 50 мг снижают время кровотечения и уменьшают частоту желудочно-кишечных кровотечений у больных на гемодиализе (Shemin D. et al., 1990). Одна доза перорально 25 мг нормализует время кровотечения на 3-10 дней без побочных эффектов. При внутривенном введении конъюгированных эстрогенов в дозе 0,3 мг/кг массы тела в течение 5 дней также нормализовало время свертывания крови у больных на гемодиализе. При внутривенном введении 0,6 мг/кг массы тела в течение 5 дней время кровотечения снижалось на 50%. Низкодозовые трансдермальные пластыри эстрогенов (эстрадиол 50–100 мг/ на 24 часа), применяемые 2 раза в неделю, позволяют купировать рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения и нормализовать время кровотечения без побочных эффектов (Sloand J. et al., 1995).

В действующих европейских клинических рекомендациях также указывается на эффективность конъюгированных эстрогенов в дозе или 0,6 мг/кг массы тела внутривенно или 50 мг перорально (Lošťák J. et al., 2013). Под действием конъюгированных эстрогенов происходит выброс фактора VII, антитромбина III системы гемостаза в кровь, подавление Протеина S. Упрощенный механизм действия представлен на рисунке 4.



Рис. 4. Механизм влияния конъюгированных эстрогенов на гемостаз

Таким образом, конъюгированные эстрогены позволяют значительно снизить объемы периоперационной кровопотери. Однако необходимо их вводить заблаговременно ввиду отсутствия незамедлительного эффекта. Также отмечается пролонгированный гемостатический эффект. На основании мировых стандартов было принято решение в проводимом исследовании использовать премарин в виде таблеток в дозе 50 мг ежедневно в течение 5 дней до операции как наиболее удобный.

#### 1.7.6. Роль транексамовой кислоты

Транексамовая кислота также эффективна у больных на гемодиализе. Имеются данные об опыте ее использования в случаях кровотечений при кишечной ангиодисплазии, спонтанных субдуральных и церебральных гематомах, в качестве дополнительной терапии при массивных желудочно-кишечных кровотечениях (Sabovic M. et al., 2003). Однако транексамовая кислота имеет кумулятивный эффект, и нет данных о преимуществах ее использования перед другими методиками, в связи с чем рекомендуется ее внутривенное введение только при острых состояниях и при неэффективности других методов (Hedges S. et al., 2007).

Использование транексамовой кислоты (ингибитора фибринолиза) для уменьшения объема кровопотери при эндопротезировании тазобедренного

сустава является рутинной методикой. Стандартной дозой является 15 мг/кг массы тела за 30 мин до разреза. Транексамовая кислота практически не метаболизируется в организме и более 97% в неизменном виде выводится почками. Таким образом, использование транексамовой кислоты в стандартной дозе у больных с терминальной стадией хронической болезни почек создает риск кумуляции и тромботических осложнений.

В инструкции к препарату указано на необходимость коррекции дозы в зависимости от уровня креатинина, а также кратность введения. Уровни креатинина у больных на гемодиализе превышают 500, следовательно, единственно возможная доза транексамовой кислоты – 5 мг/кг массы тела однократно. Австралийские исследователи при применении транексамовой кислоты в ортопедии изучили ее почасовой клиренс в зависимости от уровня креатинина крови (табл. 3).

Таблица 3

Почасовой клиренс транексамовой кислоты в зависимости от уровня креатинина крови

Креатинин крови	Доза	0,5 часа	1,0 час	3,0 часа	5.0 часа	8,0 часа	24 часа
120-249 ммоль/л	15 мг/кг	34,7±2,9	28,9±2,7	17,7±3,3	15,5±2,7	9,7±3,1	4,8±1,0
250-500 ммоль/л	15 мг/кг	36,4±6,3	26,7±2,7	22,7±4,2	18,0±3,7	13,1±3,4	4,8±2,8
>500 ммоль/л	15 мг/кг	31,3±4,8	26,9±5,8	23,5±2,7	20,7±3,8	16,1±2,6	9,8±1,6

Как видно из таблицы, происходит кумуляция транексамовой кислоты. В дальнейшем в исследовании был проведен корреляционный анализ и указано на использование дозы в 5 мг/кг массы тела у больных на гемодиализе (Australian Public Assessment Report for Tranexamic acid, 2018).

Транексамовая кислота является специфическим ингибитором плазминогена, выполняющим функцию расщепления тромба. Фибриноген является белком крови, выделяемый печенью, при расщеплении которого

происходит образование фибрина, отвечающего за формирование тромба. Таким образом, при формировании тромба происходит поглощение фибриногена из крови. Под воздействием транексамовой кислоты происходит замедление расщепления тромба и, как следствие, уменьшение поглощения фибриногена из крови, что отражается в его повышении в коагулограмме. Схематичное представление о механизме действия представлено на рисунке 5.

В проводимом исследовании было принято решение использовать дозу транексамовой кислоты 5 мг/кг массы тела однократно за 30 минут до разреза.

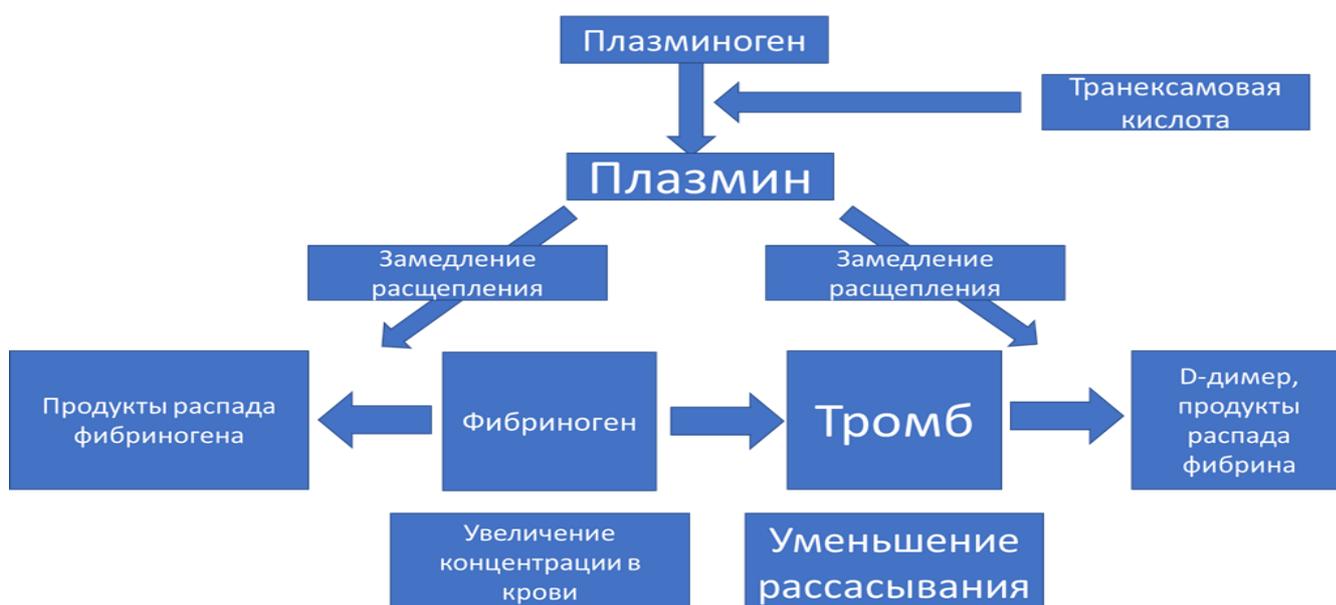


Рис. 5. Механизм действия транексамовой кислоты

### 1.7.7. Роль рекомбинантного фактора VIII

Рекомбинантный активированный фактор VIII индуцирует гемостаз за счет усиления генерации тромбина на поверхности тромбин активированных тромбоцитов в месте повреждения сосудов и приводит к формированию более устойчивого тромба к фибринолизу (O'Connell K. et al., 2006).

Препарат изначально был разработан для лечения кровотечений у больных с гемофилией, ассоциированной с наличием антител к фактору VIII.

В литературе упоминается опыт использования препарата у гемодиализных больных при развитии кровотечения. Отмечена различная эффективность препарата по сравнению с пациентами с гемофилией, а также отмечен повышенный риск тромбообразования и тромботических осложнений у больных на гемодиализе (O'Connell K. et al., 2006).

### **1.8. Оценка кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава**

При эндопротезировании тазобедренного сустава кровопотеря обычно составляет не менее 20% объема циркулирующей крови. Существует множество способов оценки кровопотери в ортопедии, но все они отличаются по точности и простоте использования.

Большинство формул были первоначально разработаны для более точной оценки кровопотери во время операции. Со временем, с увеличением новых хирургических методов, устройств и биоматериалов, эти формулы стали использоваться в исследованиях для сравнения кровопотери. Однако формулы, содержащие логарифмическую функцию, весьма громоздки и не очень подходят для повседневного использования.

**Формула Mercuriali** (Mercuriali F. et al., 1996) основана на определении гематокрита до операции и на пятый день после операции. Гематокриты должны быть записаны в виде десятичных дробей. Эта формула требует определения объема крови пациента, рассчитанного по формуле Надлера (Nadler S. et al., 1962) (в миллилитрах крови), а также объема переливаемых эритроцитов.

Объем кровопотери = объем крови \* (Гематокрит пре – гематокрит 5 дней после) + мл перелитой красной крови.

**Формула Bourke** (Bourke D., Smith T., 1974)

Bourke D. впервые описал кровопотерю как натуральный логарифм отношения начального и конечного гематокрита. Чтобы сделать его легко запоминающимся для использования в операционной, D. Bourke реорганизовал уравнение, чтобы получить «упрощенное»:

Объем кровопотери = объем крови \* (Гематокрит 0 – Гематокрит  
финальный) \* (3-средний гематокрит).

Гематокрит 0 – это гематокрит перед операцией, а гематокрит финальный – это гематокрит, взятый после операции, при этом время анализа точно не определено.

#### **Формула Ward (Ward C. et al., 1980)**

C. Ward с соавт. основали свою формулу на работах E. Furmana (1875) в детской хирургии. Цель работы – создать формулу, соответствующую клинической ситуации: медленная кровопотеря и возмещение ее коллоидами и кристаллоидами, следовательно, внутрисосудистый объем по теории остается почти постоянным.

Объем кровопотери = объем крови \* Ln (гематокрит  
финальный/гематокрит стартовый).

Гематокрит финальный – гематокрит до переливания крови или в конце операции.

#### **Формула Gross (Gross J., 1983)**

J. Gross разработал новую формулу, для упрощения оценки кровопотери, по сравнению с формулой Bourke D. или Ward C. В ходе исследования он обнаружил, что в повседневной работе неудобно использовать формулу Ward C. из-за функции логарифма, а также формула Bourke D. «громоздка и трудна для запоминания». Поэтому он предложил свою формулу.

Объем кровопотери = объем крови \* (Гематокрит0-Гематокрит  
финальный)/ средний гематокрит

Gross J. протестировал свою формулу при эндопротезировании тазобедренного сустава у взрослых пациентов.

#### **Формула Brecher (Brecher M. et al., 1997)**

С целью разработки очень точного и воспроизводимого метода оценки кровопотери, которая могла бы подходить 90% пациентов, он разделил хирургическую процедуру на три этапа, и окончательная оценка представляет

собой сумму каждой оценки, рассчитанной для каждой фазы. Работа основана на концепции «нормоволемической гемодилюции», при которой объем крови пациента поддерживается с помощью инфузий растворов для полной замены объема до достижения минимального значения гематокрита.

### **Формула Lisander (Lisander B. et al., 1998)**

Lisander B. С соавт. создали свою формулу, чтобы проверить, может ли аутотрансфузия снизить потребность в трансфузии аллогенной крови с минимально допустимым гематокритом в 33%.

$$\text{Объем кровопотери} = (\text{объем крови} * \text{Гематокрит стартовый} * 0,01) + \text{объем аллогенной крови} + \text{объем аутокрови} - (\text{объем крови} * \text{гематокрит в конце госпитализации} * 0,001)$$

Объем крови рассчитывается по формуле S. Nadler. Lisander B. протестировал свою формулу у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава и сделал вывод, что аутотрансфузия малоэффективна при потребности в аллогенной крови.

### **Формула Meunier (Meunier A. et al., 2008)**

A. Meunier с соавт. сравнивали объем кровопотери и объем донорской крови с первого по 14-й день после донации. Они показали, что минимальная концентрация гемоглобина была на 6-й день. В это время разница между гемоглобином у пациентов, сдавших кровь и перенесших операцию, составила 30%. Они выявили, что гемодилюция сильно искажает реальную кровопотерю.

$$\text{Объем кровопотери} = \text{объем крови} * (\text{гемоглобин стартовый} - \text{гемоглобин на следующий день}) / \text{гемоглобин на следующий день}$$

Объем крови по формуле Nadler (Nadler S. et al., 1962) рассчитывается по формуле:

Мужчины:  $608 + 0,0003668 * (\text{рост (см)})^3 + 32,2 * \text{вес (кг)}$

Женщины:  $183 + 0,000356 * (\text{рост (см)})^3 + 33 * \text{вес (кг)}$

Сравнительная характеристика формул для расчета объема кровопотери представлена в таблице 4.

Таблица 4

Формулы для расчета объема кровопотери

Автор	Формула	Показатели	Исследования
Mercuriali	Объем крови*(Гематокрит предоперационный- гематокрит 5 дней после операции)+мл перелитой красной крови	Мл красной крови	Эндопротезирование коленного сустава
Bourke	Объем крови*(Гематокрит0- гематокрит финальный) * (3-Гематокрит средний)	Мл крови	Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов
Ward	Объем крови * ln (гематокрит финальный/гематокрит стартовый)	Мл крови	Экспериментально
Gross	Объем крови * ((гематокрит стартовый- гематокрит финальный)/Гематокрит средний)	Мл крови	Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов
Brecher	3-фазная формула	Мл красной крови	Эндопротезирование тазобедренного сустава
Lisander	Объем крови * Гематокрит стартовый*0,01) + Объем аллогенной крови+Объем аутокрови- (объем крови*Гематокрит в конце госпитализации*0,001)	Мл красной крови	Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов
Meunier	объем крови*(гемоглобин стартовый- гемоглобин на следующий день)/гемоглобин на следующий день	Мл крови	Эндопротезирование коленного и сустава

D. Bourke с соавт. переписали свою начальную логарифмическую формулу в более простую, однако из-за отсутствия точности определения времени окончательного анализа крови эту формулу трудно воспроизвести. В качестве конечного значения J. Gross использовал минимально допустимый гематокрит

пациента. Таким образом, его формула лучше подходит для расчета аутологичного донорства крови, чем для проспективных или ретроспективных исследований.

М. Brecher с соавт. разделили хирургическую процедуру на три этапа, увеличив количество расчетов и сложность. Более того, М. Brecher использовал в своих расчетах экспоненциальную функцию, которую сложно использовать повседневно. Несмотря на то, что при их расчете учитывается нормализованная гемодилуция, формула громоздка для повседневного использования.

В. Lisander с соавт. разработали формулу для оценки потребности гемотрансфузии крови, для поддержания минимально допустимого гематокрита на уровне 33%. Однако 32% пациентов нуждались в дополнительном переливании крови, что указывает на недостаточную точность при прогнозировании необходимого объема для переливания с помощью этой формулы. Более того, в формуле В. Lisander последний гематокрит — это значение при выписке пациента, которое может сильно отличаться от одного пациента к другому.

Mercuriali F. с соавт. разработали формулу, основанную на уровне гематокрита на пятый день после операции плюс объем перелитых эритроцитов. Преимущество заключается в том, что формула очень четкая во времени, хорошо воспроизводимая и удобная в повседневной практике. Тем не менее, за аксиому принимается, что после пятого послеоперационного дня кровопотери не наблюдается, а гематокрит достигает своего минимального значения в это время. Однако собственный эритропоэз пациента начинается к шестому дню после операции, как показано А. Meunier с соавт. (Meunier A et al., 2008). Формула F. Mercuriali особенно интересна, поскольку она позволяет избежать этого смещения.

А. Meunier с соавт. проверили формулу с моделью донорства крови 10% объема крови. Они обнаружили, что самое низкое значение гемоглобина было достигнуто на шестой день после донорства, что означает начало эритропоэза. Кроме того, ученые показали разницу в 30% между объемом донорства крови и рассчитанным объемом с использованием метода разведения гемоглобина. При

такой недооценке эта формула не рекомендуется для оценки острой кровопотери. Эти методы, такие как весовые тампоны, портьеры и дренажные бутылки, не воспроизводимы, за исключением объемов дренажных бутылок. Они не подходят для предоперационной оценки кровопотери, но могут использоваться для клинических исследований. Наконец, для преобразования миллилитров эритроцитов в миллилитры крови необходимо использовать среднее значение гематокрита. Оно представляет собой среднее значение между предоперационным гематокритом и конечным в зависимости от формулы.

Существует множество формул для оценки кровопотери в хирургии. Тем не менее, эти формулы имеют разные особенности, которые можно использовать как для предоперационной оценки кровопотери, так и для проспективных / ретроспективных клинических исследований.

В своей работе мы остановились на формуле F. Mercuriali, так как она является наиболее подходящей формулой для сопоставимых исследований кровопотери.

## **1.9. Резюме**

Потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, в 6,6 раз выше по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеется отягощенный предоперационный коморбидный фон, включающий сердечную, легочную, печеночную патологии.

Отмечаются высокие риски вывихов: 6,5% в течение 30 дней после операции, риск глубокой инфекции – 2,6% в течение года, уровень смертности – 16,1%, частота ревизионных вмешательств после эндопротезирования тазобедренного сустава – 19%.

Хроническая почечная недостаточность является независимым фактором риска кровотечений при проведении ортопедических вмешательств. Отмечается

высокий процент кровотечений – до 40%, а также повышенная потребность в гемотрансфузиях.

Переливание аллогенной крови создает многочисленные риски: инфекционного поражения, гемолитических реакций, перегрузки жидкостями, острой легочной недостаточности, коагулопатии, аллергических реакций, фебрильных негемолитических реакций, иммуномодуляций, риск парапротезных инфекций, развития посттратрансфузионной пурпуры, тромбоцитопении, перегрузки железом.

Анемия у больных с терминальной стадией болезни почек имеет многофакторные причины, включающие дефицит эритропоэтина, ингибирование эритропоэза уремическими токсинами, снижение времени жизни эритроцитов и нарушение гомеостаза железа. До конца не определен целевой уровень коррекции, поскольку при полной компенсации анемии повышается риск смертности и обострений со стороны общесоматических заболеваний.

В действующих рекомендациях нет данных о целевом уровне показателей красной крови, необходимых для проведения оперативных вмешательств.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеются комплексные нарушения в системе гемостаза, которые могут приводить к повышенным: тромбообразованию, риску кровотечений, нет универсального лабораторного теста, позволяющего оценить риск тромбообразования или кровотечения, не разработаны патогенетические препараты, позволяющие минимизировать указанные риски.

В доступной литературе мы не нашли данных об использовании десмопрессина, конъюгированных эстрогенов, транексамовой кислоты при плановом первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовано 103 пациента, получающих заместительную почечную терапию, которым было выполнено плановое первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. Исследование было проведено в период с 2016 по 2019 г. на травматолого-ортопедическом отделении Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследованиях согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.).

Данные о пациентах включали результаты лабораторных анализов, истории болезни, результаты оценки по Oxford Hip Score, оценку боли по визуально-аналоговой шкале.

### 2.1. Дизайн исследования

Ввиду большого количества факторов, которые могут влиять на кровопотерю, а также большой разницы в лабораторных показателях у больных, получающих заместительную почечную терапию, были введены критерии исключения, которые могли оказать дополнительное влияние на систему гемостаза и привести к некорректности сравнительной оценки.

Поскольку объемы интраоперационной кровопотери могли достигать значительных показателей, интраоперационно во всех группах проводилась гемотрансфузия 1 дозы эритроцитарной массы в объеме  $253 \pm 25$  мл.

Критерии исключения:

- постоянный прием антикоагулянтов, антиагрегантов,
- болезни кроветворной системы,
- гепатиты В, С,
- переливание  $> 1$  дозы эритроцитарной взвеси,

- наличие тромбозов в анамнезе.
- перитонеальный диализ.
- пересадка почки.

При развитии массивного интраоперационного кровотечения и гемотрансфузии более 1 дозы эритроцитарной взвеси пациенты исключались из исследования.

У всех больных заблаговременно до госпитализации запрашивались данные лабораторных исследований. При выраженной степени анемии за 2-3 месяца до госпитализации рекомендовали использовать 2000-2500 тысяч рекомбинантного человеческого эритропоэтина 2 раза в неделю и препараты железа.

Пациентам с ложными суставами шейки бедра забор лабораторных анализов производился накануне операции после процедуры гемодиализа. На основании инструкций по применению препаратов, а также данных мировой литературы и европейских стандартов была предложена рациональная программа кровесбережения, включающая:

- использование транексамовой кислоты 5 мг/кг массы тела перед разрезом однократно,
- использование десмопрессина в дозе 0,4 мг/кг массы тела однократно за 2 часа до разреза,
- использование конъюгированных оральных эстрогенов в дозе 50 мг перорально 1 раз в день за 5 дней до операции.

Обоснование дозы и кратности введения приведено в обзоре литературы.

Транексамовую кислоту разводили в физиологическом растворе 250 мл, вводили внутривенно за 30 минут до разреза однократно в операционной.

Препарат десмопрессин разводили в физиологическом растворе 250 мл и вводили внутривенно на отделении за 2 часа до операции, затем больной транспортировался в операционную.

Конъюгированные эстрогены (Премарин 50 мг) давали по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5 дней до операции.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. В первую группу (контрольная, n=20) вошли пациенты, у которых использовалась традиционная методика кровесбережения.

Традиционная методика включала: своевременную отмену антикоагулянтов и антиагрегантов (пациенты, у которых было невозможно отметить указанные препараты, были исключены из исследования), управляемую гипотонию, отказ от использования дренажей, глухое ушивание раны, обогрев верхней половины тела интраоперационно. Во вторую группу (основная, n=83) вошли пациенты, у которых использовалась предложенная программа кровесбережения.

Для изучения эффективности каждого препарата основная группа была разделена на 4 подгруппы. В подгруппу А (n=21) вошли пациенты, у которых использовалась только транексамовая кислота. В подгруппу Б (n=20) вошли пациенты, у которых использовались конъюгированные оральные эстрогены. В подгруппу С (n=20) вошли пациенты, у которых использовался десмопрессин. В подгруппу Д (n=22) вошли пациенты, у которых использовались все методики одновременно.

## **2.2. Критерии сравнения**

К критериям сравнения относили:

- Показатели красной крови: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов крови.
- Время кровотечения: показатели оценивались накануне операции после процедуры гемодиализа, на следующий день после операции после процедуры гемодиализа, через 5 дней.
- Показатели коагулограммы: фибриноген, МНО, АПТВ: показатели оценивались накануне операции, после процедуры гемодиализа, на следующий день после процедуры гемодиализа, через 48 часо
- Объем интраоперационной кровопотери оценивался по количеству крови в ортопедическом аспираторе.

Объем суммарной кровопотери оценивался по формуле Mercuriali F. (Mercuriali F. et al., 1996):

Объем кровопотери = объем крови \* (Гематокрит пре-гематокрит 5 дней после) + мл перелитой красной крови

Оценка объема циркулирующей крови проводилась по формуле S. Nadler (Nadler S., et al., 1962):

Мужчины:  $608 + 0,0003668 * (\text{рост (см)})^3 + 32,2 * \text{вес (кг)}$

Женщины:  $183 + 0,000356 * (\text{рост (см)})^3 + 33 * \text{вес (кг)}$

Всем больным до и после оперативного вмешательства выполнялось дуплексное сканирование вен нижних конечностей для выявления тромботических осложнений.

Выбор времени забора красной крови обуславливался процессами эритропоеза, которые начинаются с 6-го дня после операции, а также влиянием процедуры гемодиализа на волевический статус и, как следствие, на лабораторные показатели.

Показанием к дополнительной гемотрансфузии в послеоперационном этапе были клинические проявления тяжелой степени анемии, морфологическим субстратом которой является гемическая гипоксия в виде тахикардии, одышки в покое, слабости, головокружения, чувства нехватки воздуха, обострения сердечно-сосудистой патологии в виде коронарного синдрома, обострения стенокардии, развития аритмии. Схематичное представление дизайна исследования представлено на рисунке 6.

Тромбопрофилактику проводили по стандартной схеме: накануне оперативного вмешательства во второй половине дня проводили процедуру гемодиализа, на которой пациент получал 10-20 тысяч единиц гепарина в зависимости от веса тела.

Гемотрансфузия интраоперационно  
1 дозы эритроцитарной взвеси

1 группа, n=20,  
традиционная техника  
кровесбережения

2  
группа,  
n=83

- Подгруппа А (n=21), транексамовая кислота
- Подгруппа Б (n=20), конъюгированные эстрогены
- Подгруппа С (n=20), десмопрессин
- Подгруппа Д (n=22), все методики

Критерии  
сравнения

Показатели красной  
крови: гемоглобин,  
гематокрит,  
эритроциты

Показатели  
гемостаза: АПТВ,  
МНО, фибриноген,  
ВСК

Объем кровопотери:  
Интраоперационный  
суммарный

Рис. 6. Схема дизайна исследования

Антибиотикопрофилактику проводили по стандартной схеме: защищенные пенициллины в дозе 1,5 г за 30 мин до разреза. Длительность антибиотикопрофилактики – 3 дня с коррекцией кратности введения в связи с почечной недостаточностью до 2 раз в день согласно инструкции по применению.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовалась шкала ВАШ (рис. 7).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нет боли	Незначительная	Дискомфорт				Ужасная			Мучительная	

Рис. 7. Боли по шкале ВАШ в баллах

Для функциональной оценки результатов эндопротезирования использовали Oxford Hip Score в новой редакции (Murray D. et al., 2007).

Функцию оценивали по 12 вопросам, где 4 балла – максимально хороший вариант, 0 – максимально плохой.

0-19 – самый тяжелый артрит,

20-29 – умеренно тяжёлый,

30-39 – средней степени тяжести,

40-48 – удовлетворительная функция сустава.

Оценка по шкалам ВАШ и OHS проводилась на отделении перед операцией, через 3 и 8 месяцев после операции. Оценку структуры осложнений проводили по следующим факторам: тромбоэмболические осложнения, глубокая перипротезная инфекция в течение 8 месяцев, поверхностная инфекция зоны операционного доступа в течение 8 месяцев, геморрагические осложнения.

За наличие массивной гематомы зоны операционного доступа принимали изменение цвета кожных покровов. Для объективной оценки всем больным на 3-и сутки после операции проводили пункцию тазобедренного сустава с эвакуацией гематомы, оценивали ее объем в мл.

Предоперационное планирование и послеоперационный анализ рентгенограмм осуществляли в программе MediCad (версия 5.0.1)

### **2.3. Описание оперативного вмешательства**

Операцию проводили под эндотрахеальным наркозом в положении больного лежа на спине. Объем гемодилюции не превышал 750 мл, поскольку существует опасность перегрузки сердечной деятельности объемом жидкости с последующей декомпенсацией.

В связи с выраженной степенью остеопороза вследствие хронической болезни почек выполнялась имплантация эндопротезов только цементной фиксации. Все операции выполнялись посредством доступа по Хардингу.

Разрез кожи выполняли на 4 см проксимально и на 7 см дистально от большого вертела. Разрез фасции и *Tensor Fascia Lata* выполняли в соответствии с разрезом кожи. Разрез средней ягодичной мышцы проходил на границе сухожильной и мышечных волокон так, чтобы 2/3 мышцы оставались интактными для последующего восстановления. Капсула вскрывалась Т-образным разрезом от места прикрепления к шейке бедра до крыши вертлужной впадины. За шейку заводились ретракторы Гомана. С помощью осцилляторной пилы производилась остеотомия шейки бедра под углом 45° при наличии больших фрагментов. С помощью экстрактора для головки производилось удаление головки бедра. Проводили подготовку вертлужной впадины. Имплантировали чашку цементной фиксации. Бедро сгибали до 90°. Производили подготовку бедра. Имплантировали ножку эндопротеза цементной фиксации. Послойный шов на рану. Дренажи не устанавливали.

#### **2.4. Статистическая обработка материалов исследования**

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась параметрическими и непараметрическими методами. Все результаты исследований заносились в таблицы Microsoft Office 2019. Статистический анализ выполнялся в программе Statistica 13.3 (Разработчик StatSoft Inc). Рандомизация производилась с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica. Нормальность распределения количественных показателей выполнялась по критерию Шапиро-Уилка, также оценивались асимметрия и эксцесс. При ненормальном распределении производилось логарифмическое преобразование с использованием натурального логарифма –  $\ln(x)$ .

Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводилось путем объединения в вариационные ряды, где проводился расчет средних арифметических величин (ME), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнение средних величин количественных данных в нормально распределенных совокупностях производился путем расчета t-критерия Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где:  $M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые величины,  $m_1$  и  $m_2$  – соответственно стандартные ошибки средних величин.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистическая значимость различий количественных показателей, нормально распределенных между группами, оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Рассчитывался критерий F Фишера по следующей формуле:

$$F = \frac{MS_1}{MS_2}$$

где  $MS_1$  – факторная дисперсия,  $MS_2$  – остаточная дисперсия.

Если полученное значение критерия Фишера F было меньше критического, делался вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений. Если значение Фишера F было больше критического, делался вывод о существенном влиянии независимого фактора на разброс средних значений при определенном уровне статистической значимости.

При обнаружении статистически значимых различий дополнительно проводился анализ путем попарного сравнения совокупностей с помощью апостериорного критерия Тьюки.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (OR), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе с фактором риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался, исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = (A * D) / (B * C)$$

С целью проецирования полученных значений OR на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей мы использовали показатель относительного риска (RR), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска.

Относительный риск рассчитывался по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}$$

С целью проецирования полученных значений RR на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(RR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для сравнения средних показателей для связанных выборок (до операции и после) использовался парный t-критерий Стьюдента, который рассчитывался по формуле:

$$t = \frac{M_d}{\sigma_d / \sqrt{n}}$$

где  $Md$  – средняя разность показателя в сравниваемых группах,  $\sigma d$  – среднее квадратическое отклонение средней разности показателей,  $n$  – число исследуемых.

Полученные значения парного  $t$ -критерия Стьюдента сравнивались с критическими значениями. Существенные изменения показателя признавались при значении рассчитанного  $t$  выше критического.

Определение тесноты связи между количественными показателями выполнялось с помощью коэффициента корреляции  $r_{xy}$  Пирсона, который рассчитывался по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью  $t$ -критерия, рассчитываемого по формуле:

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}}$$

Полученное значение  $t_r$  сравнивалось с критическим значением  $t_{\text{крит}}$  при определенном уровне значимости и числе степеней свободы  $n-2$ . Если  $t_r$  превышал  $t_{\text{крит}}$ , то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции  $r_{xy}$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Общая характеристика больных

Средний возраст больных составил  $52,1 \pm 6,4$  года. Количество мужчин – 69 (66,9%), женщин – 34 (33,1%). Соотношение по полу 1:2.

Совокупные данные о пациентах и их характеристика представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Общая характеристика больных

Признак	М	Мин/макс	Sd
Возраст, лет	52,1	36/72	6,39
Срок гемодиализа, лет	10	7/14	2,16
Рост, см	166	152/180	8,19
Вес, кг	74	51/115	17,95
Индекс массы тела	25,59	19,25/45,53	7,21

У всех пациентов имелся отягощенный преморбидный фон. Сердечно-сосудистые патологии отмечались у 80,6% пациентов, включая гипертоническую болезнь различной степени, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, аритмии, различной степени выраженности клапанные пороки. На втором месте по частоте встречаемости у исследуемой группы пациентов отмечался диабет: как 1-го типа инсулинозависимый, так и 2-го типа инсулинонезависимый. Всего диабет отмечался у 30,1% пациентов исследуемой группы. У 24,13% больных имелось ожирение 1-2 ст. У 18,4% пациентов отмечались различные ревматологические заболевания, включающие ревматоидный артрит, системную красную волчанку, псориатический артрит. Характеристика пациентов групп исследования представлена в таблице 7.

## Характеристика больных групп исследования

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа, n=83			
		Подгруппа А, n=21	Подгруппа Б, n = 20	Подгруппа С, n=20	Подгруппа Д, n=22
Пол	М=14 (70%) Ж=6 (30%)	М=15(71,4%) Ж=6(28,57%)	М=13(65%) Ж=7(35%)	М=13 (65%) Ж=7 (35%)	М=14(63%) Ж=8(36,36%)
Возраст, лет					
М	50	51,1	54,6	50,9	51,8
Мин/макс	43/63	43/63	39/72	36/67	37/61
±Sd	±5,09	±4,96	±6,6	±10,57	±5,55
Коморбидный фон, ССС	18	16	15	16	18
Диабет	6	8	6	5	6
РА	3	3	4	5	4
Ожирение	4	3	6	4	8
Характер патологии					
Ложный сустав	17 (85%)	19 (90,47%)	17 (85%)	16 (80%)	18 (81,81%)
Перелом шейки	3 (15%)	2 (9,52%)	3 (15%)	4 (20%)	4 (18,18%)
Срок гемодиализа, М	9,7	10,4	10,7	11	10,6
Мин/макс	7/13	7/16	7/15	6/14	7/15
±Sd	±2,02	±2,44	±1,81	±2,21	±2,25

По характеру патологии превалировал ложный сустав шейки бедра – у 84,5% пациентов, патологический перелом шейки бедра – у 18,5%. С переломами в основном обращались пациенты из Санкт-Петербурга. С ложными суставами в основном были пациенты из регионов. Основной причиной невыполнения операций были: отказ стационаров в связи с тяжелой общесоматической патологией, отсутствие возможности проведения процедуры гемодиализа при госпитализации, отсутствие необходимых имплантов в регионах. Среднее время получения заместительной почечной терапии составило  $10,6 \pm 2,15$  лет.

Необходимо отметить, что перелом шейки бедренной кости, как правило, был застарелым. Давность травмы порой не удавалось выяснить в связи с патологическим характером, сниженным порогом боли, отсутствием факта травмы в анамнезе.

Всем больным в связи тяжелой степенью остеопороза выполнялась имплантация эндопротезов только цементной фиксации. При наличии риска последующего вывиха эндопротеза (слабость мышц, вывих эндопротеза, с другой стороны, в анамнезе) использовался эндопротез с двойной мобильностью. Данные представлены в таблице 8 и рисунке 8.

Таблица 8

Производители имплантированных эндопротезов

Фирма	Группа1, n=20	Подгруппа А, n=21	Подгруппа Б, n=20	Подгруппа С, n=20	Подгруппа Д, n=22	Всего
Zimmer	5	6	8	7	6	32 (31%)
Depuy	2	3	2	3	5	15 (14,56%)
Stryker	3	4	1	5	5	18 (18,47)
Aesculap	4	4	5	3	4	20 (19,41%)
Smith and Nepthew	6	4	4	2	2	18 (17,47%)

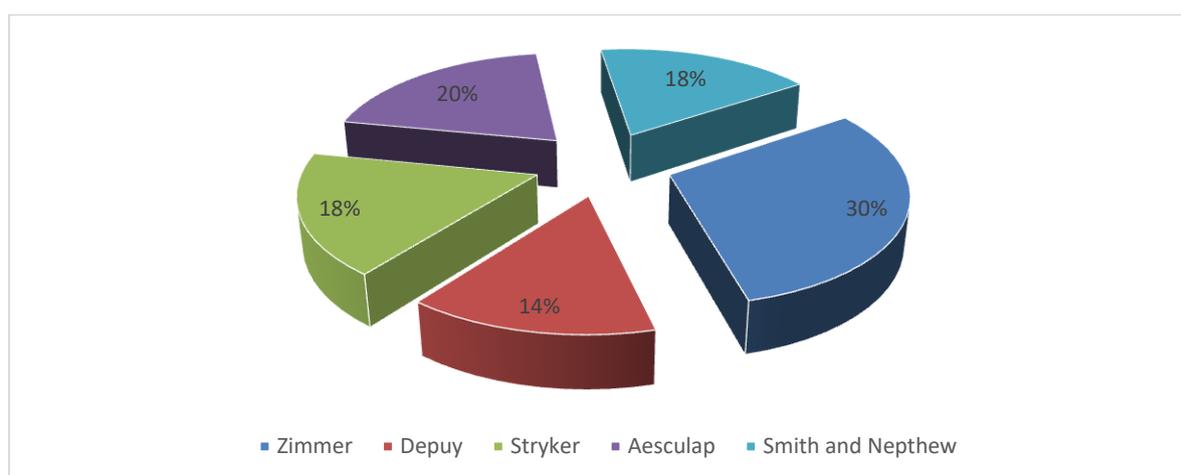


Рисунок 8. Распределение имплантированных эндопротезов по производителям

### 3.2. Лабораторные показатели в начале исследования

Показатели красной крови у пациентов исследуемой группы составляли: гемоглобин: от 98 до 107, в среднем  $102 \pm 14,79$  г/л (95% ДИ 99,11-104,89 г/л); гематокрит: от 0,27 до 0,34, в среднем  $0,31 \pm 0,05$  % (95% ДИ 0,30-0,31 %); уровень эритроцитов: от 2,2 до 3,6, в среднем  $3,1 \pm 0,51$  \* $10^{12}$ /л (95% ДИ 3,0-3,2); время свертывания крови: от 6 до 15, в среднем  $9 \pm 2,83$  мин (95% ДИ 8,45-9,55 мин). Подробные данные показателей красной крови на момент начала исследования представлены в таблице 9.

Показатели коагулограммы в исследуемой группе накануне операции после гемодиализа составили: АПТВ от 35,4 до 43,9, в среднем  $40,3 \pm 5,87$  (95 % ДИ 39,153-41,447); МНО от 0,8 до 1,5, в среднем  $1,2 \pm 0,18$  (95% ДИ 1,165-1,235); Фибриноген от 3,1 до 4,9, в среднем  $3,9 \pm 0,33$  (95% ДИ 3,84-3,96). Подробное описание показателей коагулограммы в группах представлено в таблице 10.

Таблица 9

Показатели красной крови в группах в начале исследования

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа			
		Подгруппа А, n=21	Подгруппа Б, n = 20	Подгруппа С, n=20	Подгруппа Д, n=22
Нб, г/л					
М ±Sd	$102 \pm 2,78$	$102 \pm 2,52$	$102 \pm 2,58$	$101 \pm 2,19$	$104 \pm 2,82$
ДИ 95%	(100,7-103,3)	(100,85-103,15)	(100,79-103,21)	(99,98-102,02)	(102,75-105,25)
Мин/Макс	98/107	98/107	98/107	98/105	99/107
Нт, %					
М ±Sd	$0,31 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01$
ДИ 95%	(0,3-0,32)	(0,3-0,32)	(0,31-0,33)	(0,3-0,32)	(0,28-0,3)
Мин/Макс	0,28/0,33	0,28-0,34	0,28/0,34	0,27-0,34	0,27-0,33
Эритроциты, * $10^{12}$ /л					
М ±Sd	$2,9 \pm 0,33$	$3,1 \pm 0,21$	$3,2 \pm 0,21$	$3,25 \pm 0,29$	$3,25 \pm 0,25$
ДИ 95%	(2,75-3,05)	(3,01-3,2)	(3,1-3,3)	(3,11-3,39)	(3,14*3,36)
Мин/Макс	2,2/3,4	0,28/0,34	2,8/3,4	2,7/3,6	2,8/3,6

ВСК, мин					
М ±Sd	9±2,56	10±2,84	9±2,72	10±2,51	8,5±2,52
ДИ 95%	(7,8-10,2)	(8,71-11,29)	(7,73-10,27)	(8,83-11,17)	(7,38-9,61)
Мин/Макс	6/14	6/15	6/14	6/14	6/14

Таблица 10

## Показатели свертываемости крови в начале исследования

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа			
		Подгруппа А, n=21	Подгруппа Б, n = 20	Подгруппа С, n=20	Подгруппа Д, n=22
АПТВ, мин					
М ±Sd	40,35±1,64	39,7±1,91	40,45±1,05	40,35±0,96	40,74±1,18
ДИ 95%	(39,58- 41,12)	(38,83- 40,57)	(39,96- 40,94)	(39,90- 40,80)	(40,92- 41,97)
Мин/Макс	38,1/43,4	35,4/43,9	38,8/41,9	39,1/42,2	38,9-42,4
МНО,					
М ±Sd	1,2±0,16	1,1±0,2	1,1±0,14	1,2±0,16	1,15±0,19
ДИ 95%	(1,125- 1,275)	(1,009- 1,191)	(1,034- 1,166)	(1,125- 1,275)	(1,065- 1,234)
Мин/Макс	0,9-1,5	1,5-0,8	0,9-1,4	0,9-1,4	0,9-1,5
Фибриноген					
М ±Sd	3,9±0,21	3,9±0,35	4,1±0,35	4,1±0,29	3,9±0,27
ДИ 95%	(3,8-3,9)	(3,74-4,060)	(3,93-4,26)	(3,96-4,24)	(3,78-4,02)
Мин/Макс	3,8-4,4	3,1-4,6	3,5-4,9	3,5-4,4	3,5-4,4

Все сравниваемые группы были проверены на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка, результат показал нормальное распределение.

Для сравнения статистической значимости различий показателей красной крови и коагулограммы во всех группах был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), в результате которого было найдено значение

F-критерия с соответствующим значением Р. В таблице 11 представлены значения Р, вычисленные с помощью апостериорного критерия Тьюки.

## Сравнение статистической значимости различий лабораторных показателей

Показатель	Hb	Ht	Эритро.	ВСК	АПТВ	МНО	Фибрин.
Группа 1---> подгруппа А	P=0.899	P=0.899	P=0.213	P= 0.899	P= 0.201	P= 0.899	P=0.241
Группа 1---> подгруппа Б	P=0.899	P=0.899	P=0.117	P= 0.899	P= 0.899	P= 0.742	P=0.899
Группа 1---> подгруппа С	P=0.851	P=0.899	P=0.119	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899
Группа 1---> подгруппа Д	P=0.574	P=0.121	P=0.121	P=0.899	P= 0.611	P=0.899	P=0.510
Подгруппа А-- -> подгруппа Б	P=0.899	P=0.899	P=0.796	P=0.899	P= 0.155	P=0.899	P=0.265
Подгруппа А-- -> Подгруппа С	P=0.648	P=0.899	P=0.694	P=0.899	P=0.113	P=0.899	P=0.475
Подгруппа А-- -> подгруппа Д	P=0.764	P=0.134	P=0.369	P=0.899	P=0.113	P=0.899	P=0.899
Подгруппа Б--- > подгруппа С	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899
Подгруппа Б--- > подгруппа Д	P=0.429	P=0.081	P=0.899	P=0.899	P=0.682	P=0.899	P=0.541
Подгруппа С-- ->подгруппа Д	P=0.106	P=0.337	P=0.899	P=0.899	P=0.767	P=0.899	P=0.754

Показатель F-критерия по гемоглобину в подгруппах составил 1.6492, соответствующий значению  $p$  в 0,168; по гематокриту – 2,318, что соответствует  $p$  в 0,0624; по количеству эритроцитов крови – 2,615, что соответствует значению  $p = 0,072$ ; по времени свертывания крови – 0,261, что соответствует значению  $p = 0,902$ ; по АПТВ – 1,865, что соответствует  $p = 0,058$ ; по МНО – 0,407, что соответствует значению  $p = 0,802$ ; по фибриногену – 1,786, что соответствует  $p$  в 0,137.

Таким образом, можно утверждать, что по лабораторным показателям красной крови и коагулограммы все группы не имели статистически значимых различий в начале исследования и были сопоставимы между собой. Отмечалась преоперационная анемия

### 3.3. Лабораторные показатели после операции

Оценка статистической значимости лабораторных показателей на следующий день после операции после гемодиализа была проведена с помощью t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей. Результаты приведены в таблице 12.

Таблица 12

Сравнение до- и послеоперационных лабораторных показателей

Группа	Нб	Нт	Эритроцит	ВСК	АПТВ	МНО	Фибриноген
1 группа							
До	102±2,78	0,31±0,02	2,9±0,33	9±2,56	40,35±1,64	1,2±0,16	3,9±0,21
После	72,5±4,4	0,206±0,021	1,98±0,32	16,95±2,25	40,88±1,39	1,16±0,16	4,13±0,19
<b>P</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	P 0,4958	P 0,311	P 0,195
Подгр. А							
До	102±2,52	0,31±0,02	3,1±0,21	10±2,84	39,7±1,91	1,1±0,2	3,9±0,35
После	77,3±3,43	0,231±0,01	2,4±0,13	16±2,57	40±0,66	1,1±0,26	5,2±0,22
<b>P</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	P 0,246	P 0,671	<b>P &lt;0.0001</b>
Подгр. Б							
До	102±2,58	0,32±0,02	3,2±0,21	9±2,72	40,45±1,05	1,1±0,14	4,1±0,35
После	75,7±3,4	0,231±0,2	2,5±0,4	16,1±1,7	40,3±0,8	1,2±0,2	4,0±0,2
<b>P</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	P 0,482	P 0,239	P 0,441
Подгр.С							
До	101±2,19	0,31±0,02	3,25±0,29	10±2,51	40,35±0,96	1,2±0,16	4,1±0,29
После	75,6±2,47	0,236±0,02	2,5±0,31	17,0±2,39	40,1±1,02	1,2±0,18	4,1±0,2
<b>P</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	P 0,143	P 0,932	P 0,321
Подгруппа Д							
До	104±2,82	0,29±0,01	3,25±0,25	8,5±2,52	40,74±1,18	1,15±0,19	3,9±0,27
После	95,0±3,67	0,3±0,02	2,9±0,25	10,9±2,53	40,1±0,76	1,2±0,16	5,3±0,23
<b>P</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P &lt;0.0001</b>	<b>P 0.0019</b>	P 0,112	P 0,665	<b>P &lt;0.0001</b>

Во всех группах статистически значимо ( $P < 0.0001$ ) снизились показатели красной крови, а время свертывания крови повысилось. В подгруппе А и подгруппе Д отмечено повышение фибриногена крови с  $3,9 \pm 0,35$  до  $5,2 \pm 0,22$  и с  $3,9 \pm 0,27$  до  $5,3 \pm 0,23$ , соответственно. Изменения были статистически значимыми ( $P < 0.0001$ ). Не было отмечено значимой разницы в показателях коагулограммы в других группах. Изменения в коагулограмме связаны с механизмом действия транексамовой кислоты. Так, под действием транексамовой кислоты происходит ингибирование фибринолиза и, как следствие, увеличение фибриногена крови, поскольку не происходит его потребления на формирование тромба, что отражается в его повышении.

Послеоперационные лабораторные показатели в подгруппах также были статистически оценены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с попарным сопоставлением с помощью апостериорного критерия Тьюки. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13

Результат сопоставления послеоперационных лабораторных показателей между подгруппами

Показатель	Hb	Ht	Эритро.	ВСК	АПТВ	МНО	Фибрин.
Группа 1---> Подгруппа А	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P= 0.625	P=0.236	P= 0.899	<b>P=0.001</b>
Группа 1---> Подгруппа Б	<b>P=0.045</b>	<b>P=0.005</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.748	P=0.333	P= 0.872	P=0.146
Группа 1---> Подгруппа С	<b>P=0.026</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.899	P=0.058	P=0.899	P=0.899
Группа 1---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.112	P=0.899	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа Б	P=0.568	P=0.361	P=0.899	P=0.899	P=0.822	P=0.733	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа С	P=0.542	P=0.785	P=0.628	P=0.625	P=0.899	P=0.899	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.899	P=0.899	P=0.613
Подгруппа Б---> Подгруппа С	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.748	P=0.899	P=0.899	P=0.298
Подгруппа Б---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.899	P=0.899	<b>P=0.001</b>
Подгруппа С---> Подгруппа Д	<b>P= 0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	P=0.899	P=0.899	<b>P=0.001</b>

Статистически значимо наивысшее значение гемоглобина крови в послеоперационном периоде было в подгруппе Д, составив в среднем  $95,0 \pm 3,67$  г/л. Наименьший статистически значимый уровень гемоглобина был отмечен в группе 1, составив в среднем  $72,5 \pm 4,4$  г/л. Между подгруппами А, Б, С статистически значимых различий отмечено не было, составив в среднем  $78,3 \pm 7,7$  г/л. (рис. 9). Это же тенденция отразилась в показателях гематокрита и эритроцитов. По времени скорости кровотока статистически меньше ( $p < 0.0001$ ) было в подгруппе Д, составив в среднем  $10,9 \pm 2,53$  мин. В остальных группах статически значимой разницы отмечено не было, в среднем  $15,4 \pm 2,8$  мин (рис. 10).

В показателях коагулограммы АПТВ и МНО между подгруппами не было отмечено статистически значимой разницы. Значимо выше был уровень фибриногена в подгруппе А ( $P=0.0010$ ) и подгруппе Д ( $P=0.0010$ ), в среднем

5,5±1,7 г/л (рис. 11). Значимой статистической разницы между подгруппами А и Д отмечено не было.

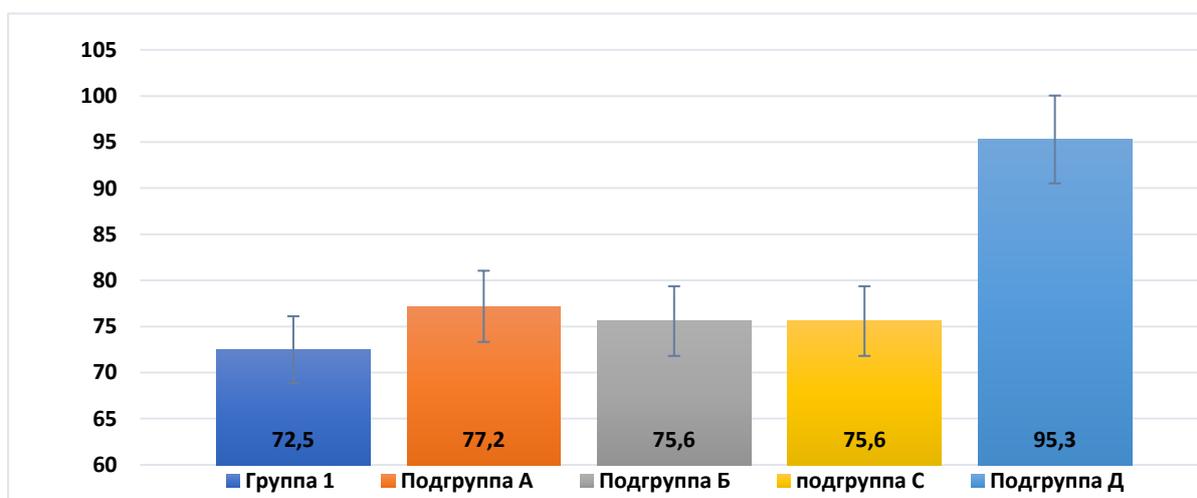


Рис. 9. Уровень гемоглобина крови на следующий день после операции

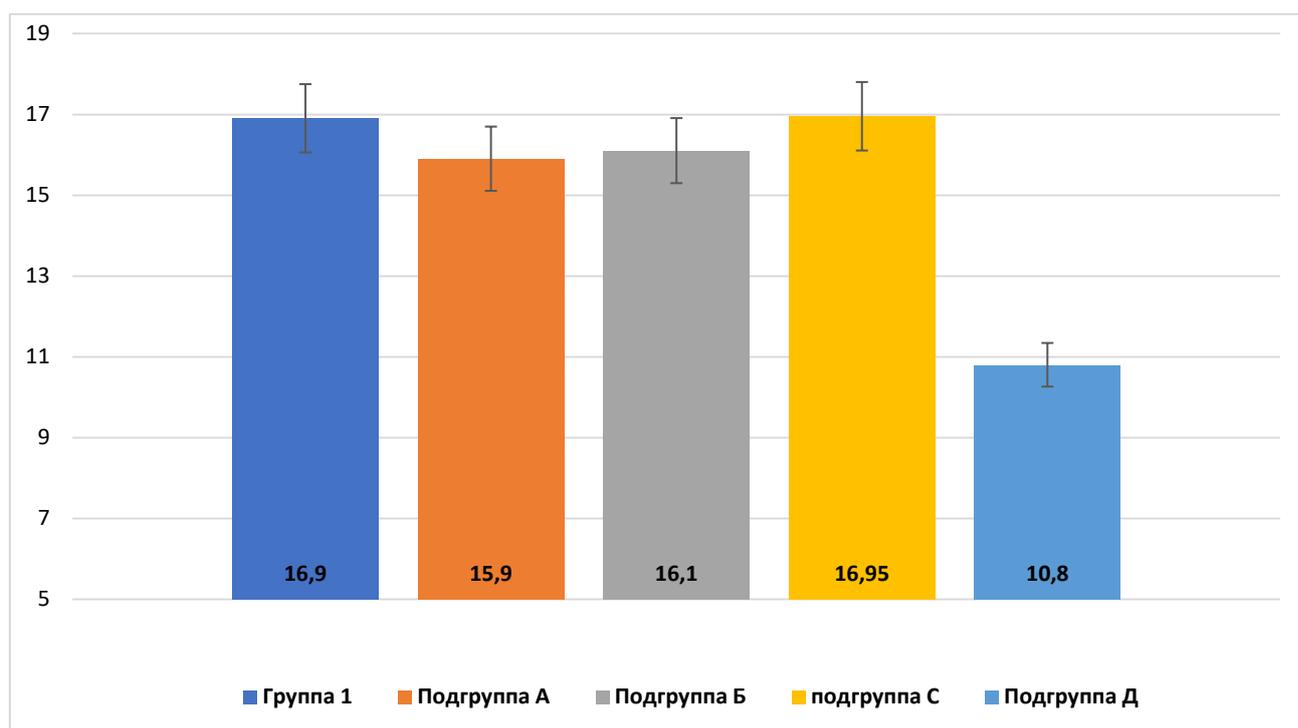


Рис. 10. Время свертывания крови на следующий день после операции, мин

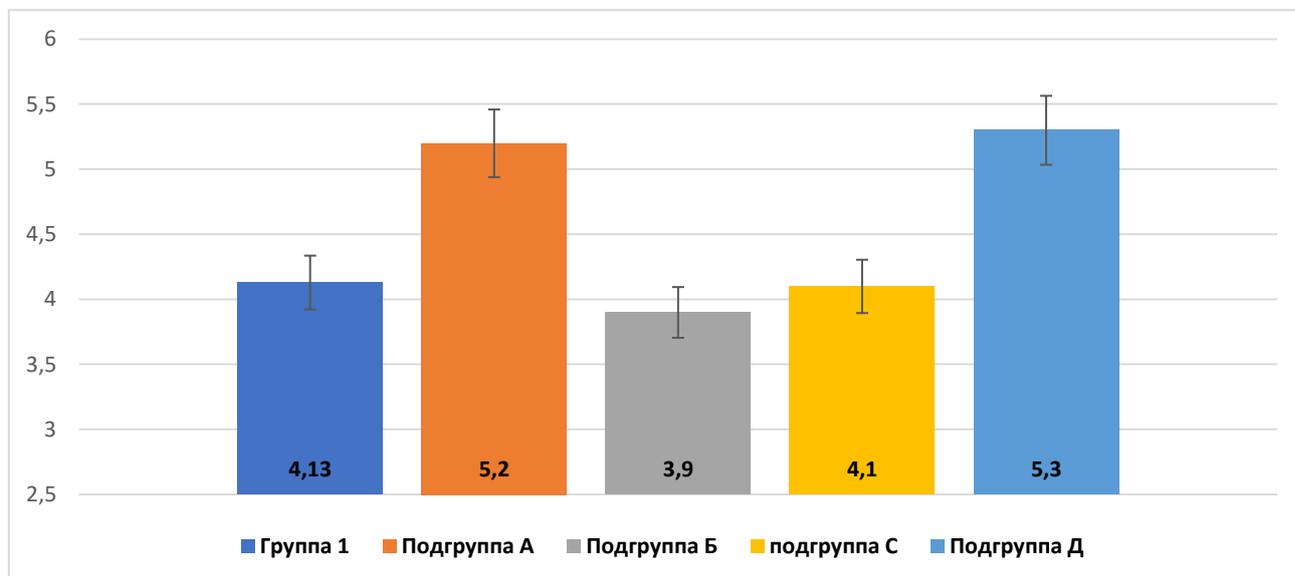


Рис. 11. Уровень фибриногена на следующий день после операции, г/л

### 3.4. Лабораторные показатели через 48 часов и 5 суток после операции

С помощью t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей в каждой группе было проведено сравнение лабораторных показателей: коагулограммы через 48 часов, показателей красной крови на 5-й день после операции с начальными. Результаты представлены в таблице 14.

Сравнение начальных показателей коагулограммы и показателей  
коагулограммы через 48 часов  
после операции

Группа	АПТВ	МНО	Фибриноген
1 группа			
До	40,35±1,64	1,2±0,16	3,9±0,21
После	41,23±1,4	1,125±0,21	4,14±0,21
Р-значение	P 0,108	P 0,189	P 0,265
Подгруппа А			
До	39,7±1,91	1,1±0,2	3,9±0,35
После	40,3±0,81	1,1±0,25	3,9±0,29
Р-значение	P 0,099	P 0,627	P 0,162
Подгруппа Б			
До	40,45±1,05	1,1±0,14	4,1±0,35
После	40,1±1,1	1,2±0,1	4,0±0,21
Р-значение	P 0.201	P 0.806	P 0,617
Подгруппа С			
До	40,35±0,96	1,2±0,16	4,1±0,29
После	40,5±0,95	1,1±0,22	4,0±0,18
Р-значение	P 0.751	P 0.426	P 0.618
Подгруппа Д			
До	40,74±1,18	1,15±0,19	3,9±0,27
После	40,7±0,88	1,1±0,19	4,1±0,23
Р-значение	P 0.877	P 0.633	P 0,674

Отмечавшаяся ранее статистическая разница в подгруппах А и Д через 48 часов выявлена не была. В других группах также не было отмечено значимой разницы в показателях коагулограммы через 48 часов после операции. То есть уровни фибриногена были сопоставимы с уровнями до операции. Как известно, транексамовая кислота не метаболизируется в организме и практически в неизменном виде выводится почками. У диализных больных происходит накопление препарата, что прямо отражается в повышенных уровнях фибриногена крови на следующий день после операции. Однако на 2 сутки отмечавшаяся ранее разница в уровне фибриногена крови не была зафиксирована. Это явление объясняется элиминацией препарата во время процедуры гемодиализа.

Результаты коагулограммы были подвергнуты однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA). Результаты вычисления значения  $p$  по  $F$ -критерию представлены в таблице 15.

Таблица 15

Результат сравнения показателей коагулограммы через 48 часов

	АПТВ	МНО	Фибриноген
Р значение	0,067	0,971	0,159

Таким образом, все значения  $p$  были выше 0,05, что означает отсутствие статистически достоверной разницы в показателях коагулограммы через 48 часов между подгруппами.

Также сравнивали показатели красной крови внутри каждой группы после операции и на 5-й день после нее (табл. 16). Динамики показателей красной крови внутри каждой подгруппы имела разнонаправленный характер.

Показатели красной крови в 1-й и 5-й дни после операции

Срок после операции	Hb, г/л	Ht, %	Эритроцит
1 группа			
1-й день после операции	72,5±4,4	0,206±0,021	1,98±0,32
5-й день после операции	75,05±4,66	0,23±0,018	2,165±0,017
P значение	<b>P &lt;0.0326</b>	<b>P &lt;0.006</b>	<b>P &lt;0.029</b>
Подгруппа А			
1-й день после операции	77,3±3,43	0,231±0,01	2,4±0,13
5-й день после операции	76,2±4,011	0,232±0,018	2,3±0,15
P значение	<b>P &lt;0.017</b>	<b>P &lt;0.00002</b>	<b>P &lt;0.00035</b>
Подгруппа Б			
1-й день после операции	75,7±3,4	0,231±0,2	2,5±0,4
5-й день после операции	75,4±2,8	0,222±0,1	2,4±0,3
P значение	P 0,652	P 0,053	P 0,681
Подгруппа С			
1-й день после операции	75,6±2,47	0,236±0,02	2,5±0,31
5-й день после операции	75,1±2,37	0,215±0,016	2,4±0,28
P значение	<b>P &lt;0.0302</b>	<b>P &lt;0.0103</b>	<b>P &lt;0.0215</b>
Подгруппа Д			
1-й день после операции	95,0±3,67	0,3±0,02	2,9±0,25
5-й день после операции	94,7±3,57	0,3±0,017	2,8±0,27
P значение	P 0,148	P 0,231	P 0,065

В 1-й группе отмечается достоверное повышение всех показателей красной крови: гемоглобина до 75,05±4,66 г/л (P <0,0326), гематокрита до 0,23±0,018% (P <0,00607), эритроцитов до 2,165±0,017\*10<sup>12</sup>/л (P <0,02917), что связано с проводимой гемотрансфузией в связи с возникновением явлений гемической гипоксии. В подгруппах А и С отмечено статистически достоверное снижение показателей крови, в то время как в подгруппах Б и Д достоверных отличий в показателях получено не было. Этот эффект объясняется длительным действием конъюгированных эстрогенов. При использовании десмопрессина или транексамовой кислоты подобного длительного эффекта не наблюдается, поскольку имеет место другой механизм действия. На 5-й день после операции не отмечали достоверной разницы в показателях красной крови между 1-й группой, подгруппами А, Б и С по сравнению с послеоперационными показателями на 1-й

день после операции: в среднем гемоглобин  $77,3 \pm 5,77$  г/л, гематокрит  $0,21 \pm 0,23\%$ , эритроциты  $2,2 \pm 0,67 \cdot 10^{12}$ /л (табл. 17). Однако необходимо отметить, что в 1 группе указанные значения достигались за счет массивной гемотрансфузии.

Таблица 17

Статистическое сравнение показателей красной крови между группами на 5-й день после операции

Показатель	Hb	Ht	Эритр.
Группа 1 ---> Подгруппа А	P=0.802	P=0.602	P=0.540
Группа 1 ---> Подгруппа Б	P=0.899	P=0.899	P=0.584
Группа 1 ---> Подгруппа С	P=0.899	P=0.438	P=0.478
Группа 1 ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А ---> Подгруппа Б	P=0.899	P=0.325	P=0.324
Подгруппа А ---> Подгруппа С	P=0.802	P=0.899	P=0.142
Подгруппа А ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>
Подгруппа Б ---> Подгруппа С	P=0.899	P=0.197	P=0.899
Подгруппа Б ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>
Подгруппа С ---> Подгруппа Д	<b>P= 0.001</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>

Статистически значимо выше показатели были только в подгруппе Д, составив в среднем: гемоглобин  $94,7 \pm 3,57$  г/л, гематокрит  $0,3 \pm 0,017\%$ , эритроциты  $2,8 \pm 0,27 \cdot 10^{12}$ /л ( $P= 0.0010$ ) (рис. 12).

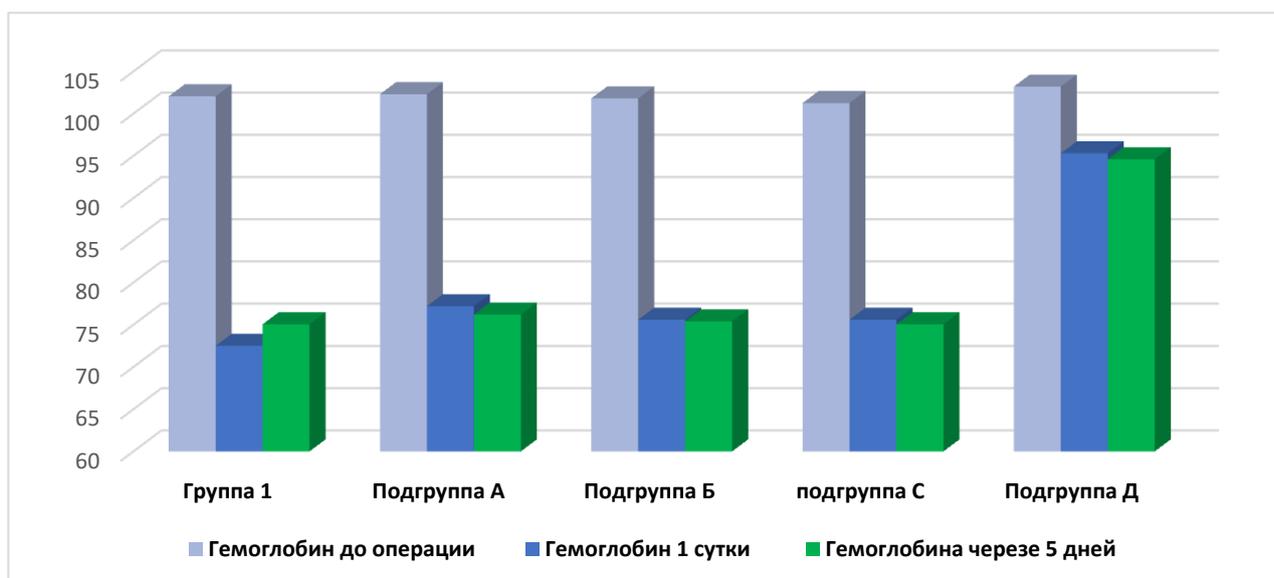


Рис. 12. Динамика гемоглобина крови в подгруппах

### Клинический пример 1

Пациент 57 лет, получил травму в апреле 2017 года. Был госпитализирован в Елизаветинскую городскую больницу. Диагноз при поступлении – закрытый трансцервикальный перелом шейки левой бедренной кости со смещением отломков. Получает гемодиализ 8 лет по поводу хронического гломерулонефрита (неуточненный морфологический вариант, прогрессирующее течение), амилоидоза почек с исходом в нефроангиосклероз. Функционирующая артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья (сформирована 14.10.2015 года). Предоперационная рентгенограмма и планирование операции в клинике представлены на рисунке 13.

В оперативном лечении было отказано в связи с тяжелой общесоматической патологией: гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4, АГ 3 ст. ИБС, стенокардия 2, атеросклеротический кардиосклероз. СН 1б, 2 функциональный класс по NYHA. ДГПЖ. Болезнь Паркинсона. Больной выписан домой с рекомендацией постельного режима, иммобилизацией в деротационном сапожке.

Впервые обратился в клинику ПСПБГМУ им. И. П. Павлова через 4 месяца после перелома. При осмотре самостоятельно не передвигался. В области перелома шейки левого бедра местного отека, гиперемии и гипертермии не

отмечалось. Умеренная болезненность в области перелома при осевой нагрузке, наружная ротация, положительный симптом прилипшей пятки. Сосудисто-неврологических нарушений конечности не было. Мог самостоятельно садиться в кровати. Консилиум принял решение – выполнить эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Данные лабораторных анализов представлены в таблице 18.

Таблица 18

Предоперационная характеристика больного

Показатель	Значение
Возраст	57 лет
Срок гемодиализа	8 лет
Рост	169 см
Вес	68 кг
Индекс массы тела	23,77 (Норма)
Объем циркулирующей крови по формуле Надлера	4568 мл
Гемоглобин до операции	101 г/л
Гематокрит	0,32%
Количество эритроцитов	2,8 *10 <sup>12</sup> /л
Время свертывания крови	10 мин
АПТВ	38,1 сек
МНО	1,2
Фибриноген	3,9

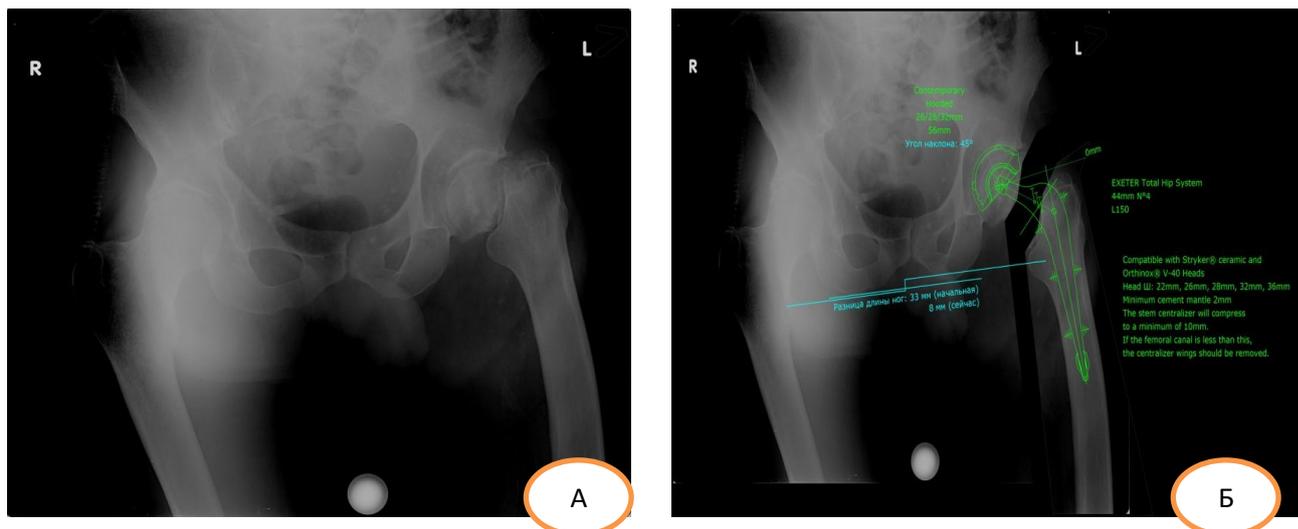


Рисунок 13. А – Предоперационные рентгенограммы; Б – планирование операции

Больного определили в 1-ю группу, в которой не использовали дополнительные методики кровесбережения. Через 5 дней после поступления выполнили тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Эндопротез Stryker чашка Contemporary, ножка Exeter посредством наружно бокового доступа по Хардингу. Длительность операции - 123 мин. Послеоперационные рентгенологические и оценка в программе MEDICAD представлены на рисунке 14.

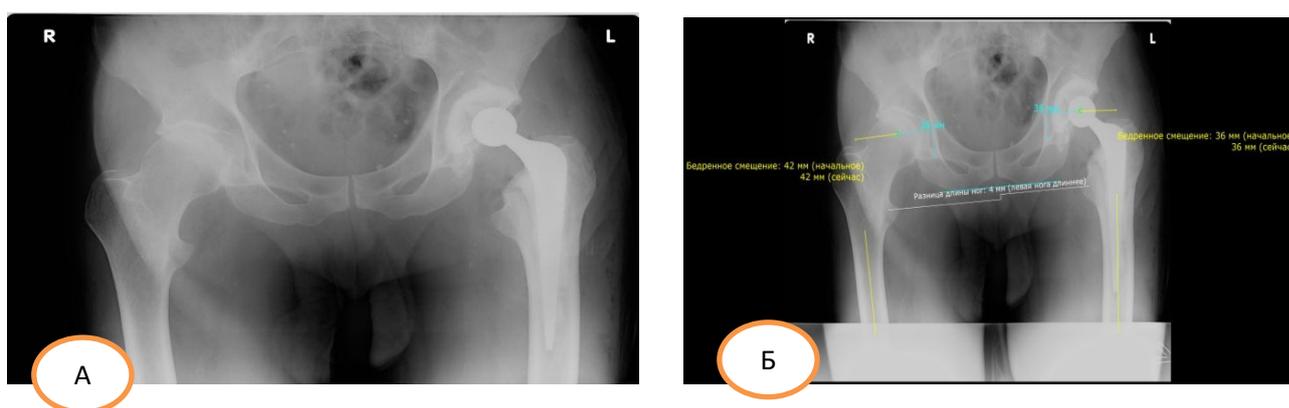


Рисунок 14. А – Послеоперационные рентгенограммы; Б – результат оценки в программе MEDICAD

Данные лабораторных результатов на следующий день после операции представлены в таблице 19.

Таблица 19

Лабораторные данные больного после операции на следующий день

Показатель	Значение
Гемоглобин	75 г/л
Гематокрит	0,21 %
Количество эритроцитов	$1,9 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	15 мин
АПТВ	41,6
МНО	1,1
Фибриноген	3,7

На 2-е сутки после операции у больного появились клинические признаки тяжелой анемии в виде выраженной тахикардии, болей за грудиной, чувство нехватки воздуха. Была выполнена гемотрансфузия. Лабораторные показатели больного представлены в таблице 20.

Таблица 20

Лабораторные показатели коагулограмма через 48 часов, показатели красной крови через 5 дней

Показатель	Значение
Гемоглобин через 5 дней	80 г/л
Гематокрит через 5 дней	0,23 %
Количество эритроцитов через 5 дней	$2,4 \cdot 10^{12}/л$
АПТВ через 48 часов	39,6
МНО через 48 часов	0,9
Фибриноген через 48 часов	4,4

Как видно из таблицы, после гемотрансфузии показатели гемоглобина увеличился незначительно – с 75 г/л до 80 г/л, поскольку у больного сформировалась обширная подкожная гематома, которую эвакуировали

пункционно в объеме 220 мл. Совокупные данные о кровопотери представлены в таблице 21.

Таблица 21

Объемы кровопотери и количество перелитой эритроцитарной взвеси

Показатель	Значение
Интраоперационная кровопотеря	610 мл
Суммарная кровопотеря	1021 мл
Объем перелитой эритроцитарной взвеси суммарный	610 мл

Рана зажила первичным натяжением. Швы были сняты на 18-е сутки после операции. Таким образом, больной провел в стационаре 23 дня. Результаты оценки боли и эндропротезирования представлены в таблице 22.

Таблице 22

Динамика по ВАШ и ОНС

Шкала	До операции	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВАШ	7	4	3
ОНС	12	17	37

Больной смог вернуться к самостоятельному передвижения только спустя 8 месяцев. В настоящее время на большие дистанции передвигается с тростью.

### 3.5. Резюме

На момент начала исследования группы были сопоставимы. Отмечалась предоперационная анемия. Средний уровень гемоглобина крови –  $102 \pm 14,79$  г/л.

При сравнении лабораторных показателей внутри каждой группы до и после операции во всех группах статистически значимо ( $P < 0.0001$ ) снизились показатели красной крови, время свертывания крови повысилось. В подгруппе А и подгруппе Д отмечено повышение фибриногена крови с  $3,9 \pm 0,35$  до  $5,2 \pm 0,22$  и с  $3,9 \pm 0,27$  до  $5,3 \pm 0,23$  соответственно. Изменения были статистически значимыми

( $P < 0.0001$ ). Не было отмечено значимой разницы в показателях коагулограммы в других группах.

При сравнении показателей между группами в послеоперационном периоде статистически значимо наивысшее значение гемоглобина крови было в подгруппе Д, в среднем –  $95,0 \pm 3,67$  г/л. Наименьший статистически значимый уровень гемоглобина был отмечен в группе 1, в среднем  $72,5 \pm 4,4$ . Между подгруппами А, Б, С статистически значимых различий отмечено не было. Это же тенденция отразилась в показателях гематокрита и эритроцитов. По времени скорости кровотечения статистически меньше ( $p < 0.0001$ ) было в подгруппе Д, в среднем  $10,9 \pm 2,53$  мин. В остальных группах статически значимой разницы отмечено не было.

В показателях коагулограммы АПТВ и МНО статистически значимой разницы внутри каждой подгруппы отмечено не было. Значительно выше был уровень фибриногена в подгруппе А ( $P=0.0010$ ), в среднем  $5,2 \pm 0,22$ . Также значимо выше был уровень фибриногена в группе Д ( $P=0.0010$ ), в среднем –  $5,3 \pm 0,23$ . Значимой статистической разницы между подгруппой А и Д отмечено не было.

Статистической разницы в уровне фибриногена в подгруппах А и Д через 48 часов не было, в среднем  $4,04 \pm 0,21$  г/л ( $p > 0.05$ ). В других группах в показателях коагулограммы через 48 часов после операции также не было отмечено значимой разницы, в среднем АПТВ =  $40,54 \pm 1,09$  сек. и МНО =  $1,12 \pm 0,2$ .

При сравнении показателей красной крови в подгруппах до операции и через 5 дней после операции наблюдалась разнонаправленная динамика: в 1-й группе отмечается достоверное повышение всех показателей красной крови: гемоглобина до  $75,05 \pm 4,66$  г/л ( $P < 0.0326$ ), гематокрита до  $0,23 \pm 0,018\%$  ( $P < 0.00607$ ), эритроцитов до  $2,165 \pm 0,017 \cdot 10^{12}$ /л ( $P < 0.02917$ ), что связано с проводимой гемотрансфузией. В подгруппах А и С отмечено статистически достоверное снижение показателей крови, в то время как в подгруппах Б и Д достоверных отличий в показателях получено не было.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Характеристика операции и сравнение объемов кровопотери

Время оперативного вмешательства в среднем составило  $122,2 \pm 7,13$  мин. Было выполнено попарное сопоставление с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Статистически достоверной разницы по F-критерию не отмечалось ( $P=0.9637$ ) (табл. 23).

Таблица 23

Среднее время операции в группах

	1 группа, n=20	2 группа			
		Подгруппа А, n=21	Подгруппа Б, n = 20	Подгруппа С, n=20	Подгруппа Д, n=22
Время операции, мин	$123.1 \pm 7.8$	$122.6 \pm 4.06$	$122.1 \pm 8.0$	$121.4 \pm 6.66$	$122.2 \pm 8.73$

Необходимо отметить, что среднее время операции не отличалось как при эндопротезировании по поводу ложного сустава, так и при переломах шейки бедренной кости. Это связано с плохим качеством кости у диализных больных. Переломы, которые происходят у пациентов на гемодиализе имеют характер как правило патологический. В зоне операции всегда имелись массивные разрастания патологической ткани, а неаккуратное обращение с костной тканью может привести к возникновению интраоперационных перипротезных переломов.

Интраоперационную кровопотерю подсчитали по количеству крови в ортопедическом аспираторе. По формуле Mercuriali подсчитали суммарную кровопотерю на 5-й день. Результаты представлены в таблице 24.

## Интраоперационная и суммарная кровопотеря

Группа	Кровопотеря, мл	
	Интраоперационная	Суммарная
Группа 1	667,5±119,64	1012,76±141,01
Подгруппа А	574,8±110,8	798,9±126,32
Подгруппа Б	578,0±151,3	803,8±107,7
Подгруппа С	574,5±129,95	728,3±133,64
Подгруппа Д	289,5±50,84	406,1±62,3

Результаты сравнения с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) представлены в таблице 25.

## Сравнение объема кровопотери с помощью теста (ANOVA)

Показатель	Кровопотеря, мл	
	Интраоперационная кровопотеря	Суммарная кровопотеря
Группа 1 ---> Подгруппа А	P=0.0774	<b>P=0.001</b>
Группа 1 ---> Подгруппа Б	P=0.2915	<b>P=0.001</b>
Группа 1 ---> Подгруппа С	P=0.1513	<b>P=0.001</b>
Группа 1 ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А ---> Подгруппа Б	P=0.899	P=0.899
Подгруппа А ---> Подгруппа С	P=0.899	P=0.1499
Подгруппа А ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>
Подгруппа Б ---> Подгруппа С	P=0.8999	P=0.1679
Подгруппа Б ---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.001</b>

Подгруппа С---> Подгруппа Д	<b>P= 0.001</b>	<b>P=0.001</b>
-----------------------------	-----------------	----------------

При сравнении интраоперационной кровопотери статистически значимые различия были отмечены только в подгруппе Д, достигнув наименьшего значения по сравнению с другими группами, в среднем  $289,5 \pm 50,84$  мл ( $P=0.0010$ ). В то же время наибольшая статистически значимая интраоперационная кровопотеря была отмечена в 1 группе, достигнув в среднем  $667,5 \pm 119,64$  мл ( $p= 0.0010$ ). Между подгруппами А, Б и С значимой разницы как в интраоперационной, так и суммарной кровопотере не отмечалось, в среднем  $528,8 \pm 108,7$  мл и  $779,5 \pm 121,3$  мл (рис. 15).

Наибольшая суммарная кровопотеря отмечена в группе 1, в среднем  $1012,76 \pm 141,01$  мл ( $p=0,001$ ). Наименьший суммарный объем кровопотери отмечен в подгруппе Д –  $396,1 \pm 60,8$  мл ( $p=0,001$ ).

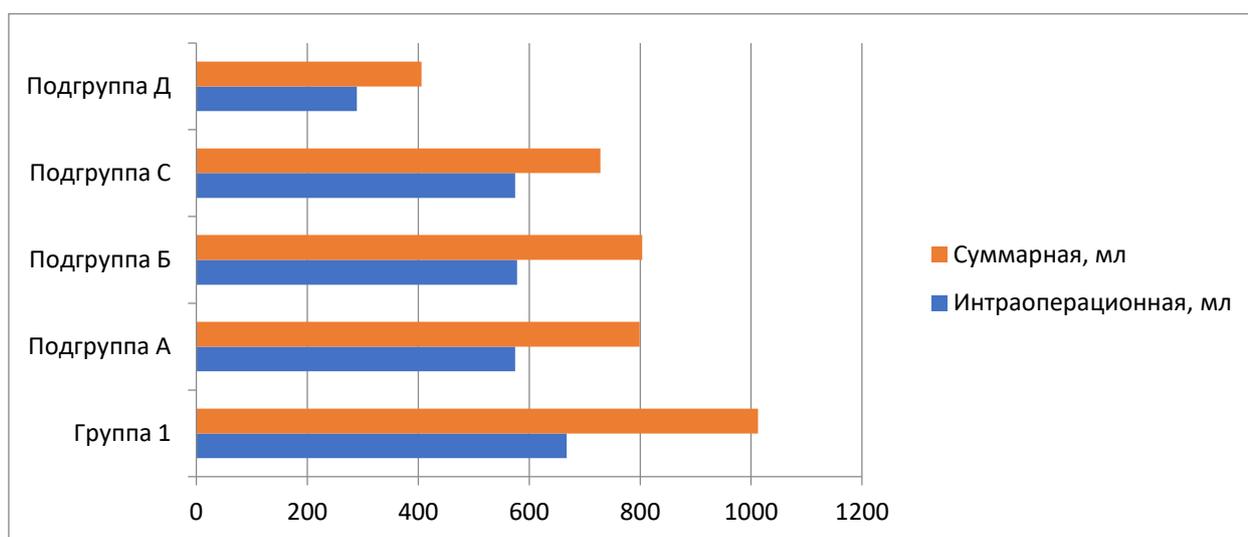


Рис. 15. Сравнение объемов кровопотери в подгруппах

Средний койко-день составил  $19.3 \pm 2.43$ . Подробные данные по группам представлены в таблице 26.

## Средний койко-день в подгруппах

	1 группа	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа С	Подгруппа Д
Койко-день	21.95±2.58	19.2±2.16	19.9±1.3	20.1±1.74	17.7±2.18

Наибольший койко-день был отмечен в 1-й группе, в среднем 21.95±2.58 (P=0.001). Между подгруппами А, Б и С не отмечено статистически достоверной разницы (P=0.1175). В подгруппе Д отмечался наименьший койко-день, в среднем 17.7±2.18. Разница статистически достоверна (P= 0.0026) (рис.16).

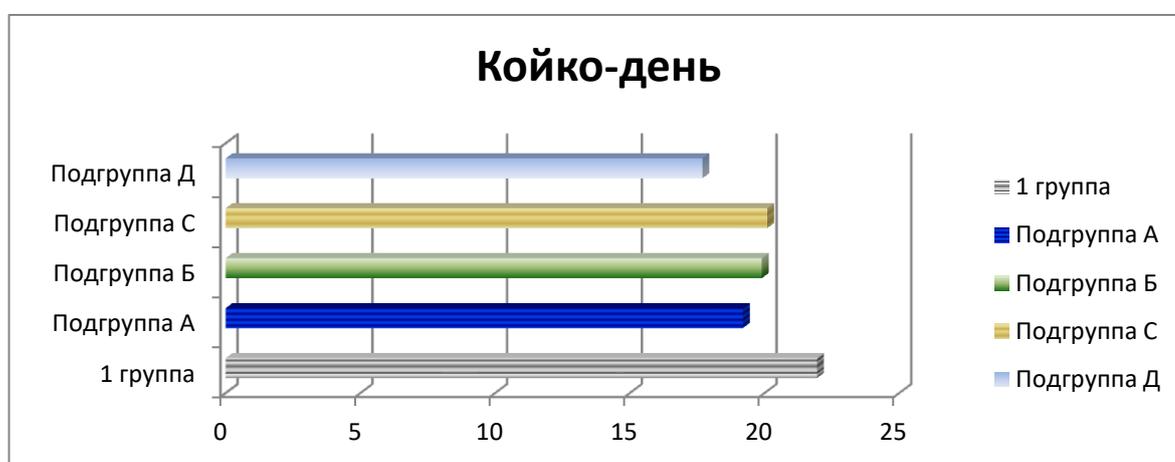


Рис. 16. Сравнение сроков пребывания пациентов в подгруппах

Результаты попарного сравнения групп по койко-дням представлены в таблице 27.

## Попарное сопоставление сроков госпитализации

Показатель	Койко-день.
Группа1---> Подгруппа А	<b>P=0.001</b>
Группа1---> Подгруппа Б	<b>P=0.0167</b>
Группа1---> Подгруппа С	<b>P=0.0399</b>
Группа1---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа Б	P=0.899
Подгруппа А---> Подгруппа С	P=0.6403

Подгруппа А---> Подгруппа Д	P=0.1175
Подгруппа Б---> Подгруппа С	P=0.899
Подгруппа Б---> Подгруппа Д	<b>P=0.0073</b>
Подгруппа С---> Подгруппа Д	<b>P= 0.0026</b>

Как известно, аллогенная кровь вызывает ослабление организма, что приводит к снижению возможности пациентов к реабилитации. У пациентов 1 группы объем гемотрансфузии превышал таковой у пациентов других групп. Кроме того у пациентов 1 группы трансфузии проводились в послеоперационном периоде неоднократно. В то же время в подгруппе Д практически у всех пациентов переливание крови выполнялась только интраоперационно.

### **Клинический пример 2 (подгруппа А)**

Пациент А., 39 лет, получает гемодиализ с 2011 года (8 лет) по поводу аномалии развития мочеполовой системы (гипоплазия обеих почек). Длительно страдал вторичным пиелонефритом с исходом в нефросклероз. В настоящее время у больного ХБП С5Д. Ав-фистула левого предплечья. Азотемия. Анемия. Дизэлектrolитэмия. Вторичная артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. Состояние после тиреоидэктомия от 20.04.2016 (правые и нижняя левая паращитовидные железы). Хр. поверхностный гастрит вне обострения.

В 2017 году у пациента при доставке на процедуру гемодиализа произошел патологический перелом шейки левой бедренной кости. Лечился консервативно, однако перелом не консолидировался. Передвигался с помощью костылей с минимальной опорой на левую нижнюю конечность. В декабре 2017 года у пациента при ходьбе произошел патологический перелом шейки правой бедренной кости. В операциях было отказано по технологической невозможности (Алтайский край, г. Бийск). В дальнейшем пациент передвигался на минимальные дистанции, по большей части в инвалидном кресле. Предоперационные рентгенограммы и планирование операции представлены на рисунках 17 и 18.

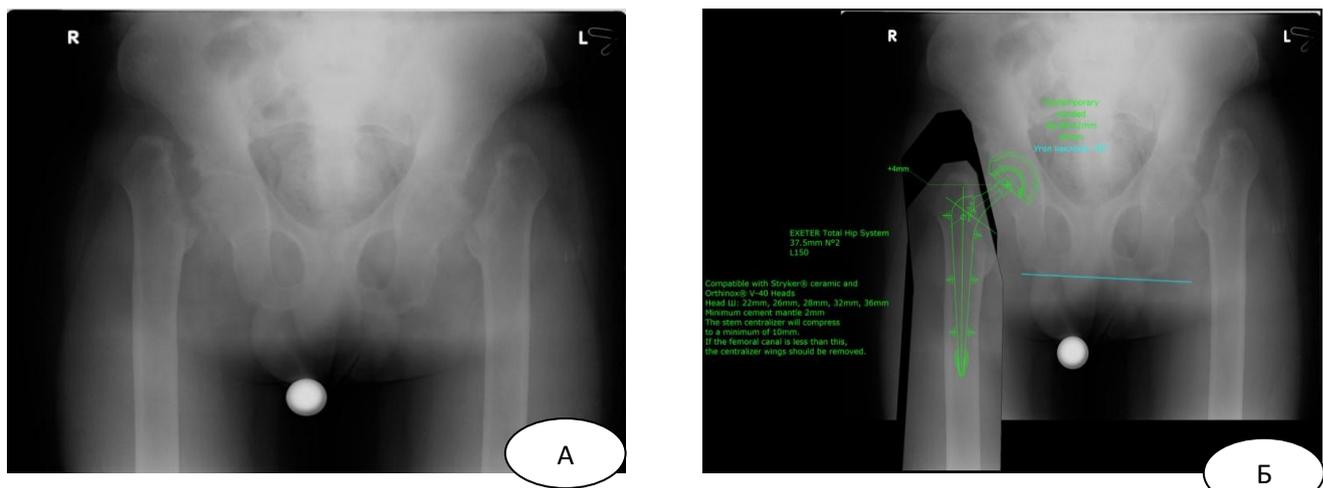


Рис. 17. Рентгенограммы: А - предоперационная рентгенограмма;  
 Б - планирование

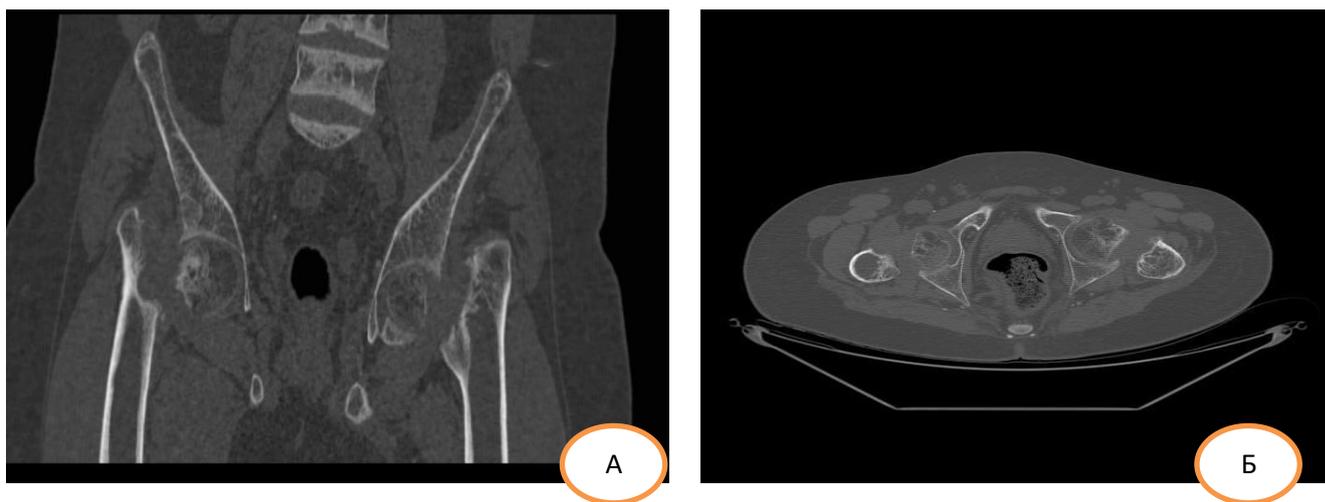


Рис. 18. МСКТ больного перед операцией: А – аксиальная проекция;  
 Б – сагиттальная проекция  
 Больной случайно был определен во 2-ю группу подгруппы А. (с использованием транексамовой кислоты) (табл. 28).

## Предоперационные показатели больного

Показатель	Значение
Возраст	39 лет
Срок гемодиализа	8 лет
Рост	169 см
Вес	103 кг
Индекс массы тела	31 (ожирение 1 степени)
Объем циркулирующей крови по формуле Надлера	5695 мл
Гемоглобин до операции	102 г/л
Гематокрит	0,32%
Количество эритроцитов	3,1 *10*12/л
Время свертывания крови	9 мин
АПТВ	39,3 сек
МНО	0,8
Фибриноген	3,9

На 4-й день была выполнена операция – тотальное цементное эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом Stryker. За 30 минут до разреза, внутривенно было введено 500 мг транексамовой кислоты (5 мг/кг массы тела) однократно. Во время операции произошел перелом бедренной кости, потребовавший дополнительной фиксации серкляжом. Длительность операции составила 114 мин. Рентгенологический результат представлен на рисунке 19, лабораторные данные после операции – в таблице 29.

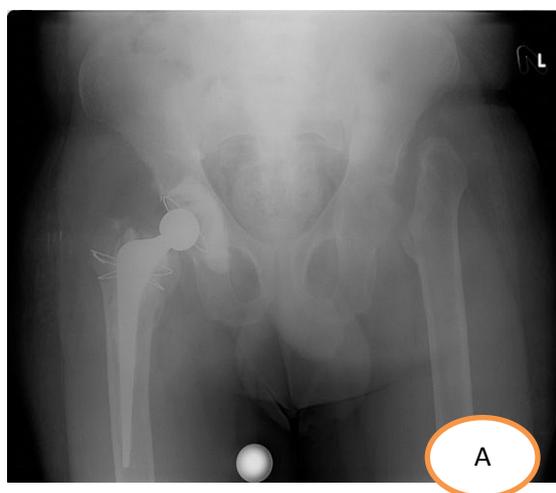


Рис. 19. А - рентгенологический результат; Б – его оценка

Таблица 29

Лабораторные результаты на следующий день после операции

Показатель	Значение
Гемоглобин	81 г/л
Гематокрит	0,26 %
Количество эритроцитов	$2,2 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	13 мин
АПТВ	39,4
МНО	1,1
Фибриноген	5,2

На 3-и сутки больной предъявил жалобы на боли за грудиной тянущего характера, сердцебиение. Выполнили гемотрансфузию 1 дозы эритроцитарной взвеси в объеме 170 мл (табл. 30).

Таблица 30

Лабораторные результаты через 5 дней

Показатель	Значение
Гемоглобин через 5 дней	82 г/л
Гематокрит через 5 дней	0,24 %
Количество эритроцитов через 5 дней	$2,1 \cdot 10^{12}/л$
АПТВ через 48 часов	40,1
МНО через 48 часов	1,2
Фибриноген через 48 часов	3,6

У больного отмечалась массивная имбибиция подкожной жировой клетчатки вокруг послеоперационной раны, однако на УЗИ формирования гематом не обнаружено. На контрольном дуплексном сканировании тромбоза вен нижних конечностей отмечено не было. В таблице 31 представлены данные о кровопотере.

Таблица 31

## Суммарные показатели кровопотери и объема трансфузии

Показатель	Значение, мл
Интраоперационная кровопотеря	540
Суммарная кровопотеря	826
Объем перелитой эритроцитарной взвеси суммарный	370

Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 14-й день. Больной был выписан на 18 день в удовлетворительном состоянии.

В таблице 32 представлена динамика оценки по шкале ВАШ и OHS

Таблица 32

## Динамика показателей по шкалам ВАШ и OHS

Шкала	До операции	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВАШ	8	4	3
OHS	17	13	25

Через 2,5 месяца после операции у пациента произошел вывих эндопротеза в результате падения на улице. Вывих был вправлен закрыто. Впоследствии передвигался с ортезом по типу кокситной повязки. В течение года повторных вывихов не отмечалось.

Через 1,5 года пациенту было выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В связи с анамнезом вывиха было принято решение использовать эндопротез с двойной мобильностью цементной фиксации Smith and Nephew. Планирование операции, рентгенологический результат, послеоперационная оценка представлены на рисунке 20.

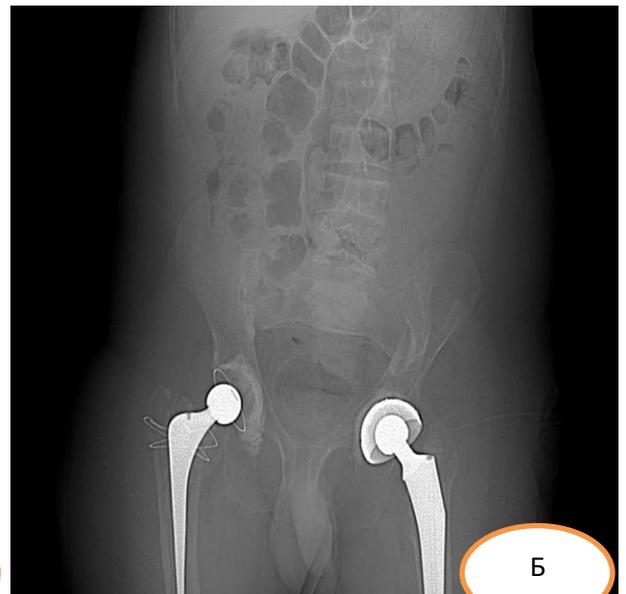
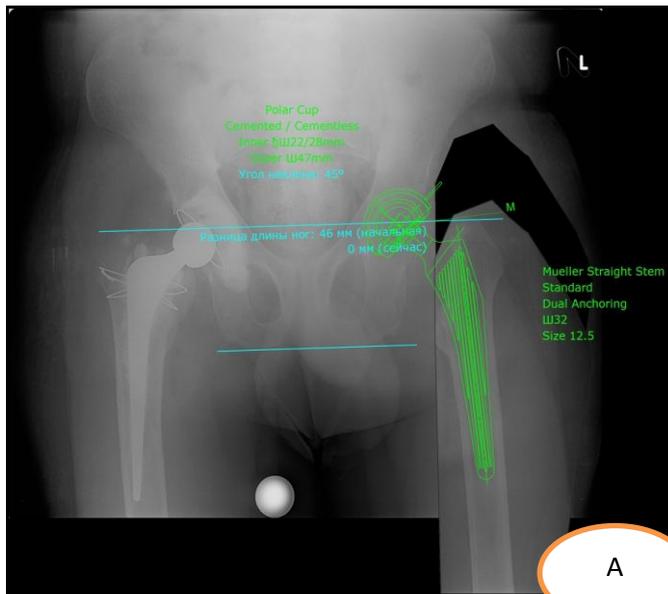


Рис. 20. А - Предоперационное планирование; Б - рентгенограммы после второй операции; В - оценка послеоперационной рентгенограммы  
 В настоящее время пациент вернулся к самостоятельному передвижению.

## 4.2. Корреляционная зависимость

### Связь анемии и объема кровопотери

В результате статистической обработки была выявлена обратная статистически значимая корреляционная зависимость между гематокритом и временем свертываемости крови. Связь высокой тесноты по шкале Чеддока ( $r_{xy}$  Пирсона = -0,7505,  $p=0,00001$ ) (рис. 21).

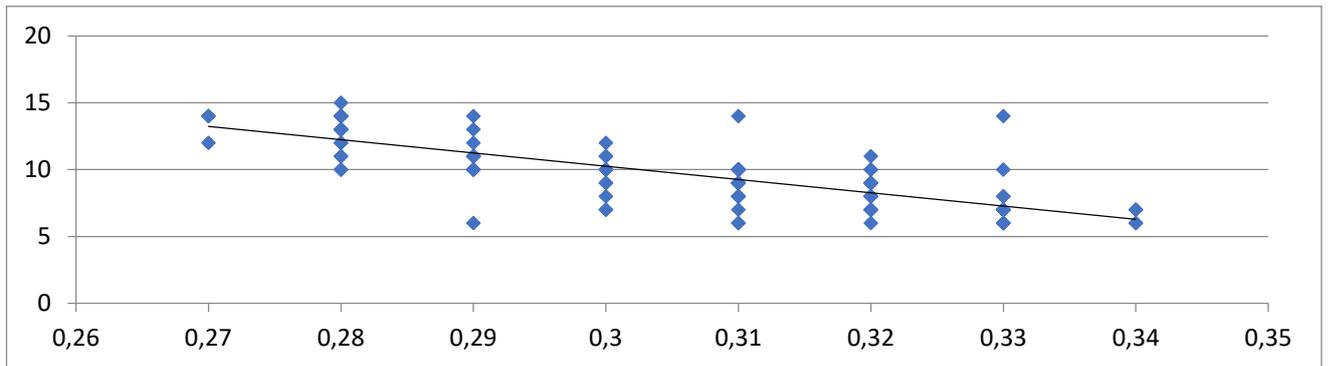


Рис. 21. Обратная корреляционная зависимость между гематокритом крови и временем ее свертывания

Также отмечается обратная корреляционная зависимость между гематокритом крови и объемом интраоперационной и суммарной кровопотери (рис. 22).

Таблица 33

Коэффициент корреляции Пирсона между гематокритом крови, временем ее свертывания, объемом интраоперационной и суммарной кровопотерей

Группа	$R_{xy}$ Гематокрит→ Интраоперационная кровопотеря	$R_{xy}$ Гематокрит→ суммарная кровопотеря	$R_{xy}$ ВСК→интра операционная кровопотеря	$R_{xy}$ ВСК→Суммарная кровопотеря
Группа 1	-0.8562 ( $p=0,00001$ )	-0.6934 ( $p=0.0006$ )	0.235 ( $p=0,0168$ )	0.2703 ( $p=0,005$ )
Подгруппа А	-0.85591 ( $p=0.00001$ )	-0.6385 ( $p=0.00001$ )	0.8559 ( $p=0,00001$ )	0.6702 ( $p=0,00001$ )
Подгруппа Б	-0.7582 ( $p=0.00001$ )	-0.3552 ( $p=0,0002$ )	0.7961 ( $p=0.00001$ )	0,2915 ( $p=0.002$ )
Подгруппа С	-0.9515 ( $p=0.00001$ )	-0.3846 ( $p=0.00006$ )	0.8885 ( $p=0.00001$ )	0,3028 ( $p=0.001$ )
Подгруппа Д	-0.6362 ( $p=0.00001$ )	-0.2046 ( $p=0,5006$ )	0.5198 ( $p=0.00001$ )	0.4274 ( $p=0.00001$ )

Прямая корреляционная зависимость между временем свертывания крови и кровопотерей. Результаты вычисления коэффициента Пирсона представлены в таблице 33.

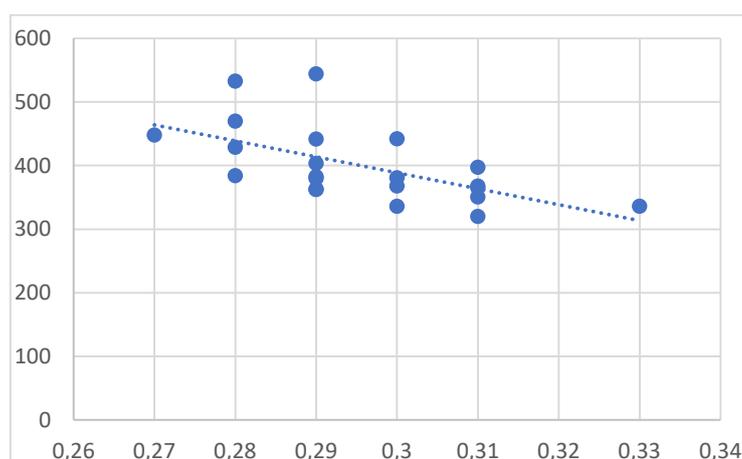


Рис. 22. Обратная корреляция между гематокритом и объемом кровопотери

Таким образом, следует ожидать, чем ниже предоперационный гематокрит, тем выше объем кровопотери. По нашему мнению, оптимальный уровень гематокрита крови перед операцией должен составлять 29-31%.

При повреждении сосудистой стенки покидающий сосудистое русло эритроцит выделяет ряд факторов, ключевым из которых является тромбоксан А2, который вызывает адгезию тромбоцитов. При низкой концентрации эритроцитов, а именно концентрацию показывает гематокрит, количество выделяемого тромбоксан А2 – низкое, а следовательно снижается адгезия тромбоцитов к месту повреждения, приводя к увеличению объема кровопотери. Это отражается в показателе времени свертываемости крови – оно удлиняется. Возможно этим объясняется положительный эффект в виде уменьшения объема кровопотери при гемотрансфузии заблаговременно до операции, описанный в ряде работ. В то же время подобный эффект наблюдается при коррекции анемии с помощью препаратов эритропоэтина и железа.

Всем больным интраоперационно проводили гемотрансфузию эритроцитарной взвеси в объеме  $250 \pm 29$  мл. В течение 5 дней после операции дополнительная гемотрансфузия проводилась при проявлении клинически тяжелой степени анемии в виде чувства нехватки воздуха, слабости, тахикардии. Объем перелитой эритроцитарной взвеси представлен в таблице 34.

Таблица 34

Объем перелитой эритроцитарной взвеси

	Объем эритроцитарной взвеси, мл
Группа 1	$635.5 \pm 167.9$
Подгруппа А	$451.0 \pm 113.08$
Подгруппа Б	$373.0 \pm 76.2$
Подгруппа С	$357.5 \pm 89.14$
Подгруппа Д	$313,6 \pm 30,94$

В результате однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) было отмечено: наибольший объем трансфузии эритроцитарной взвеси потребовался в группе 1 ( $P=0.001$ ), в среднем  $635.5 \pm 167.9$  мл. Между подгруппами А, Б, С не отмечалась статистически достоверная разница ( $P=0.1736$ ), в среднем потребовалось  $439,3 \pm 128,7$  мл эритроцитарной взвеси. Наименьший объем гемотрансфузии отмечен в подгруппе Д, составив в среднем  $313,6 \pm 30,94$  ( $P=0.0010$ ) (табл. 35)

Таблица 35

Результаты попарного сравнения объема гемотрансфузии (ANOVA)

Показатель	Койко-день
Группа1---> Подгруппа А	<b>P=0.001</b>
Группа1---> Подгруппа Б	<b>P=0.001</b>
Группа1---> Подгруппа С	<b>P=0.001</b>
Группа1---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа Б	P=0.899
Подгруппа А---> Подгруппа С	P= 0.1736
Подгруппа А---> Подгруппа Д	P= <b>0.001</b>
Подгруппа Б---> Подгруппа С	P= 0.1631
Подгруппа Б---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>
Подгруппа С---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>

Необходимо отметить, что ряд пациентов выбыл из исследования по причине потребности в массивной гемотрансфузии интраоперационно. У 3 пациентов, не попавших в исследование, возникла массивная кровопотеря. При этом не были затронуты магистральные или крупные сосуды. Отмечалась диффузная кровоточивость. У этих пациентов было выполнено переливание криопреципитата плазма в объеме 700 мл, позволившее купировать это состояние.

Кроме того, в 1 группе пациентов переливание донорской крови проводилось неоднократно в последующие дни после операции в связи с

развитием явлений гемической гипоксии в виде приступов острого коронарного синдрома разной степени выраженности, при выраженной тахикардии, одышке.

Также необходимо отметить, что у гемодиализных больных имеется преоперационная анемия, а также отягощенная общесоматическая патология, преимущественно – сердечно-сосудистые заболевания. Массивная кровопотеря при эндопротезировании тазобедренного сустава неминуемо приводит к ухудшению течения фоновых заболеваний.

В то же время, в подгруппе Д (комбинация различных методик), в послеоперационном периоде не потребовались дополнительные трансфузии. Проводилось лишь переливание 1 дозы эритроцитарной взвеси интраоперационно согласно дизайну исследования.

#### **4.3. Сравнение результатов эндопротезирования по шкалам ВАШ и OHS**

Средний балл по шкале ВАШ до операции составил  $7,8 \pm 0,62$ , OHS  $13.2 \pm 2.76$  (табл. 36, рис. 23).

## Средние показатели шкал в разный период времени

	ВАШ			ОHS		
	До операции	Через 3 месяца после	Через 8 месяцев после	До операции	Через 3 месяца после	Через 8 месяцев после
1 группа, n=20 M±SD 95% ДИ	7,9±0,58 7,646- 8,154	4,9±1,61 4,194- 5,606	3,75±0,78 3,4082- 4,091	12,6±2,012 11,718- 13,48	15,7±1,78 14,92- 16,48	31,95±4,08 30,16- 33,7321
Подгруппа А, n=21 M±SD 95% ДИ	7,8±0,51 7,582- 8,018	4,5±0,51 4,282- 4,718	3,3±1,06 2,847- 3,753	13,2±3,03 11,9-14,49	15,8±1,78 15,03- 16,56	32,1±4,2 30,3-33,89
Подгруппа Б, n=20 M±SD 95% ДИ	7,8±0,55 7,559- 8,041	4,6±0,5 3,188- 32,31	3,3±0,8 2,95-3,64	13,5±2,6 12,38- 14,61	15,9±1,7 15,17- 16,62	32,4±4,5 30,47- 34,32
Подгруппа С, n=20 M±SD 95% ДИ	8,0±0,64 7,72-8,28	4,6±0,5 4,38-4,81	3,3±0,91 2,91-3,68	13,4±2,99 12,12- 14,67	16,2±1,69 15,47- 16,92	34,1±3,88 32,44- 35,75
Подгруппа Д, n=22 M±SD 95% ДИ	8,1±0,75 7,787- 8,413	3,5±0,67 3,21-3,78	3,6±1,01 3,17-4,02	13,5±3,15 12,18- 14,81	21,1±1,03 20,67- 21,53	32,9±3,82 31,3-34,49

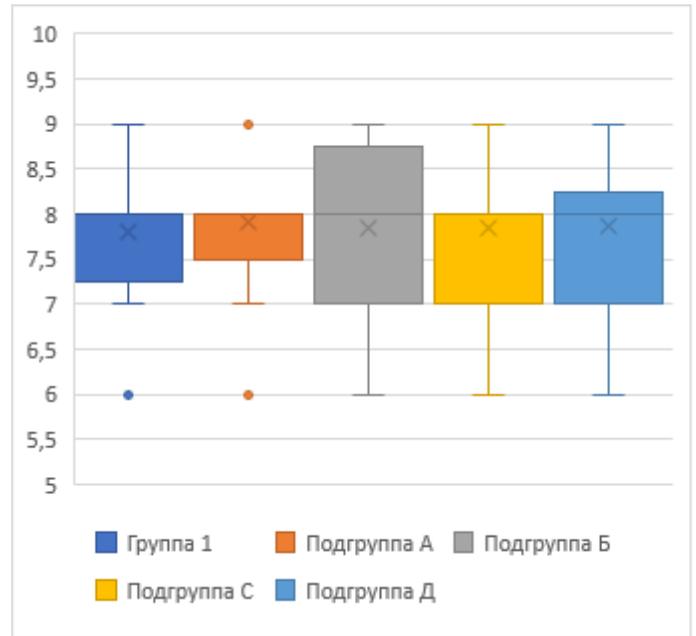
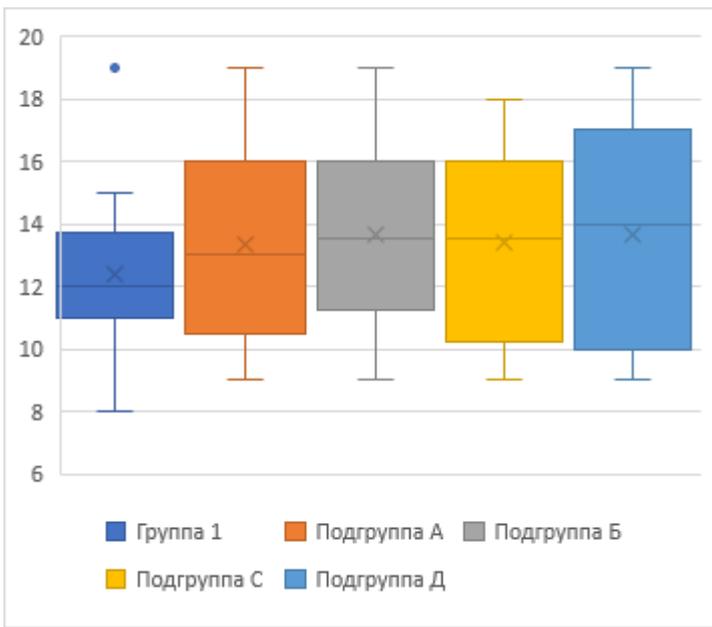


Рис. 23. Показатели ВАШ и ОHS до операции

Попарное сопоставление шкалы ВАШ и OHS между подгруппами

Показатель	ВАШ			OHS		
	До	3 месяца	8 месяцев	До	3 месяца	8 месяцев
Группа1---> Подгруппа А	P=0.8999	P=0.6215	P=0.5852	P=0.8999	P=0.8999	P=0.8999
Группа1---> Подгруппа В	P=0.8296	P=0.7863	P=0.4294	P=0.7018	P=0.899	P=0.899
Группа1---> Подгруппа С	P=0.899	P=0.7863	P=0.4294	P=0.8602	P=0.899	P=0.4906
Группа1---> Подгруппа Д	P=0.6971	<b>P=0.001</b>	P=0.8999	P=0.7532	<b>P=0.001</b>	P=0.89
Подгруппа А---> Подгруппа В	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.899
Подгруппа А---> Подгруппа С	P=0.8501	P=0.899	P=0.899	P=0.899	P=0.8999	P=0.48
Подгруппа А---> Подгруппа Д	P=0.5688	<b>P=0.0018</b>	P=0.7927	P=0.899	<b>P=0.001</b>	P=0.899
Подгруппа Б---> Подгруппа С	P=0.396	P=0.8999	P=0.899	P=0.899	P=0.8999	P=0.664
Подгруппа Б---> Подгруппа Д	P=0.1579	<b>P=0.001</b>	P=0.6358	P=0.899	<b>P=0.001</b>	P=0.8999
Подгруппа С---> Подгруппа Д	P= 0.899	<b>P=0.001</b>	P=0.6358	P=0.899	<b>P=0.001</b>	P=0.8739

В результате однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием апостериорного критерия Тьюки было найдено статистически достоверное отличие по показателям ВАШ и OHS (**P=0.001**) на 3 месяца в подгруппе Д. Средний балл по шкале ВАШ был ниже других групп, составив в

среднем  $-3,5 \pm 0,67$ , показатель ОНС -  $21,1 \pm 1,03$  (рис. 24). Через 8 месяцев статистически достоверной разницы между группами отмечено не было (табл. 37).

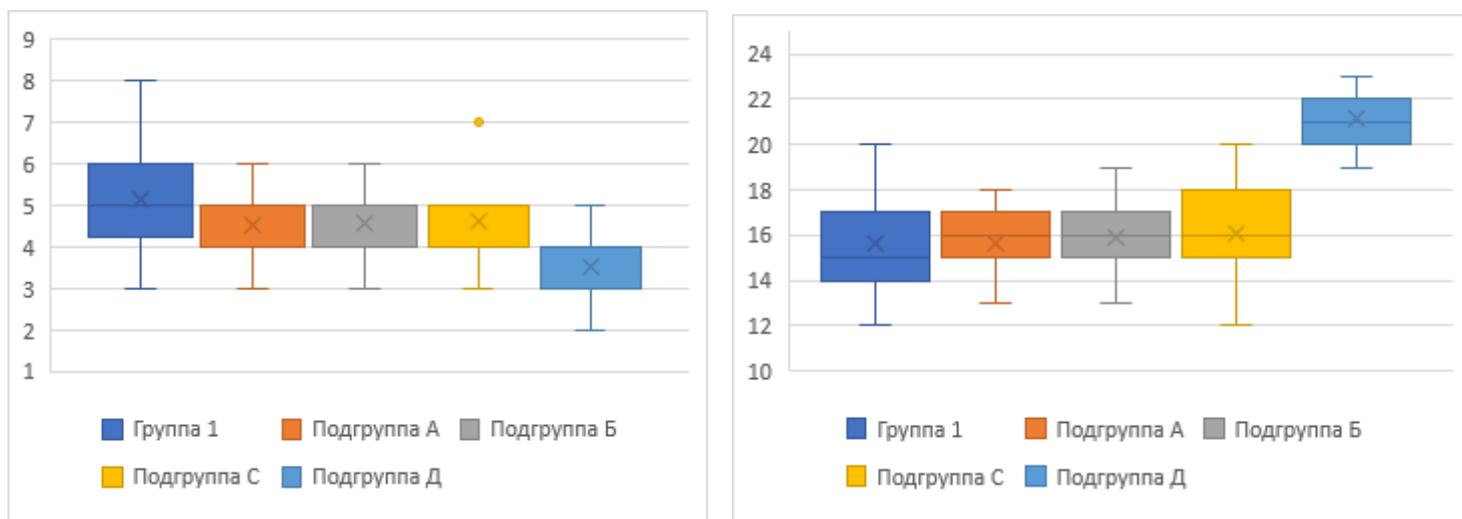


Рис. 24. ВАШ и ОНС 3 месяца

Средний показатель ВАШ через 8 месяцев снизился до  $3,4 \pm 0,92$ , ОНС повысился до  $32,1 \pm 4,1$  (рис. 25).

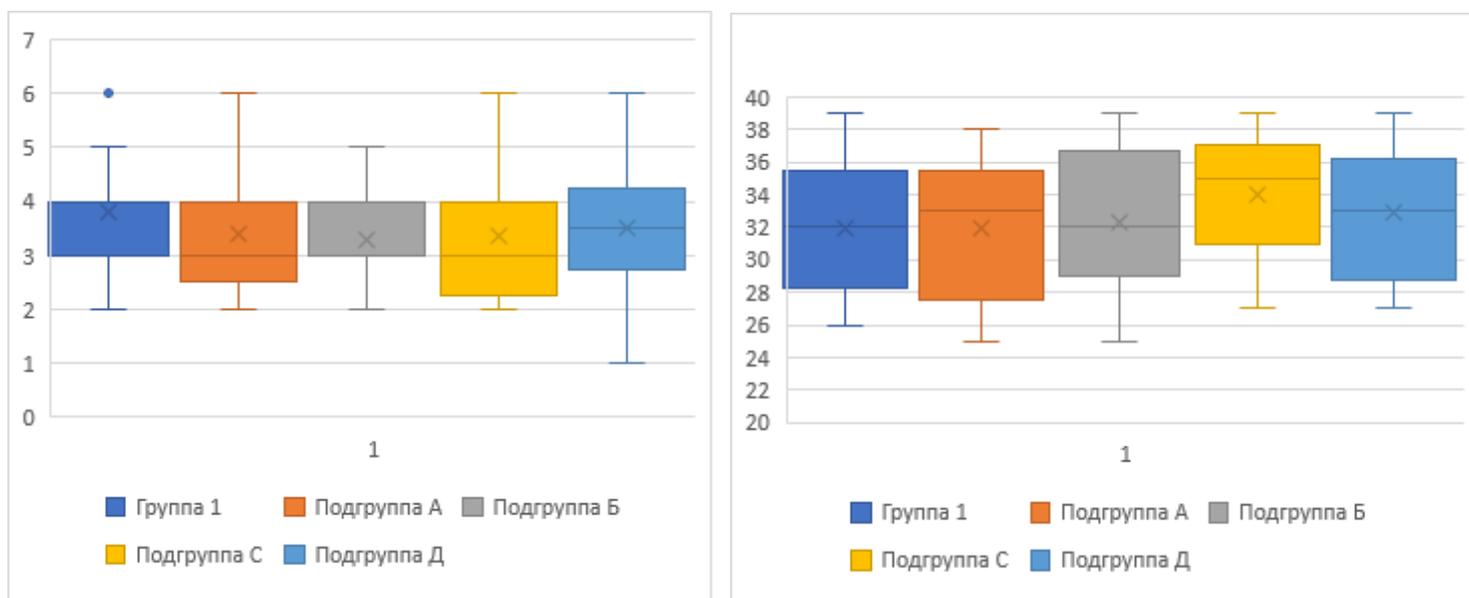


Рис. 25. ВАШ и ОНС через 8 месяцев

Этот эффект объясняется более высокими уровнями показателей красной крови у пациентов из подгруппы Д. Так средний уровень гемоглобина составил 94

г/л на 5 сутки после операции. В то же время в 1 группе – 75 г/л. При менее выраженной степени анемии у пациентов имеются силы для реабилитации, а по мере прогрессии анемии реабилитационный потенциал снижается.

Как уже было сказано в обзоре литературы, целевой уровень гемоглобина у диализных больных остается не определенным. Более того не проводились исследования по целевому уровню показателей красной крови после оперативных вмешательств. Однако, как показало исследование, более высокие уровни гемоглобина позволяют достичь хороших функциональных результатов в более ранние сроки после эндопротезирования.

Снижение болей, отраженных по шкале ВАШ, также объясняется более активной способностью пациентов к реабилитации.

### Клинический пример 3 (группа Б)

Пациент 48 лет, житель Тверской области, пос. Эммаус. Получил патологический перелом шейки правой бедренной кости в феврале 2018 года. В операции было отказано в связи с тяжелой общесоматической патологией. У пациента в наличии сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый. Диабетическая нефропатия ХБП 5Д. АВФ левого предплечья. Азотемия. Анемия. Дизэлетролитемия. Вторичная артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. ГЭРБ. Дистальный катаральный рефлюкс эзофагит. Хр. гастрит.

В клинику поступил через 8 месяцев после травмы (рис. 26).

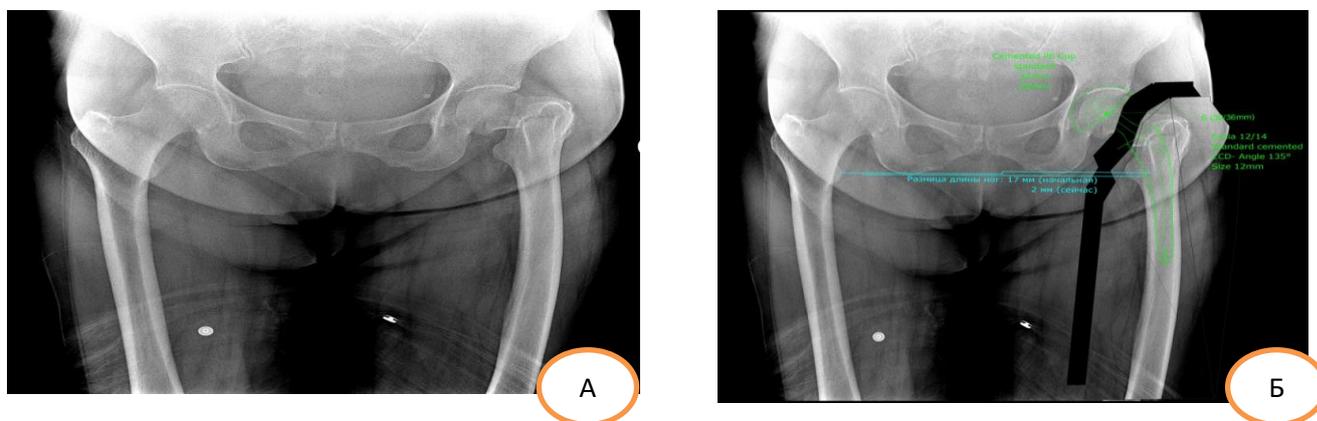


Рис. 26. А - предоперационные рентгенограммы; Б - планирование операции

Пациент самостоятельно передвигался с двумя костылями на небольшие дистанции, однако мог самостоятельно водить машину, поскольку центр гемодиализа находится довольно далеко от места проживания (табл. 38).

Таблица 38

Характеристика пациента перед операцией

Показатель	Значение
Возраст	48 лет
Срок гемодиализа	13 лет
Рост	172 см
Вес	74 кг
Индекс массы тела	24 (Норма)
Объем циркулирующей крови по формуле Надлера	4857 мл
Гемоглобин до операции	105 г/л
Гематокрит	0,33 %
Количество эритроцитов	3,3 *10 <sup>12</sup> /л
Время свертывания крови	7 мин
АПТВ	39,7 сек
МНО	0,9
Фибриноген	4,5

Пациент был рандомно определен в погруппу Б (с использованием конъюгированных эстрогенов). В течение 5 дней до операции ежедневно получал по 1 таблетке препарата Премарин 50 мг. На 6 день было выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом Aescular (PE cup, ножка Eх1а) цементной фиксации (рис. 27). Длительность операции – 120 минут.

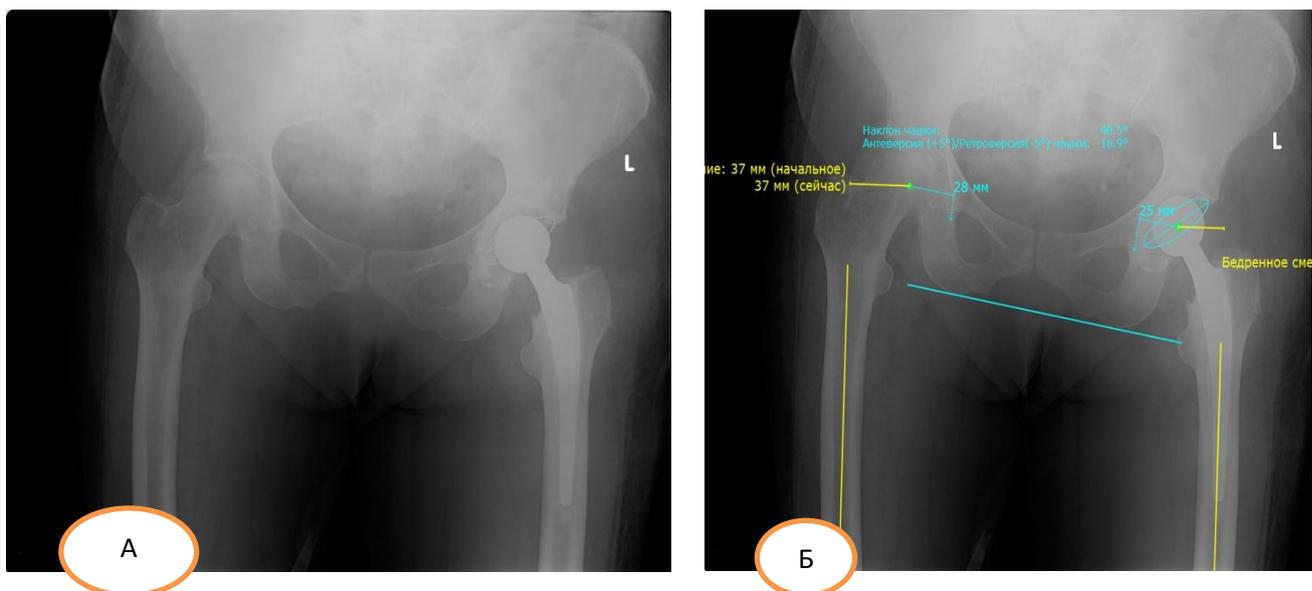


Рис. 27. А - послеоперационные рентгенограммы; Б - оценка

В таблицах 39 и 40 представлены результаты после операции и на 5-е сутки.

Таблица 39

Лабораторные результаты на следующий день после операции

Показатель	Значение
Гемоглобин	76 г/л
Гематокрит	0,25 %
Количество эритроцитов	$2,1 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	13 мин
АПТВ	39,5
МНО	1,3
Фибриноген	4,2

Послеоперационный период протекал благополучно. Рана заживала первичным натяжением. Дополнительных гемотрансфузий в послеоперационном периоде не потребовалось.

## Лабораторные результаты через 5 дней после операции

Показатель	Значение
Гемоглобин через 5 дней	78 г/л
Гематокрит через 5 дней	0,24 %
Количество эритроцитов через 5 дней	$2,2 \cdot 10^{12}/л$
АПТВ через 48 часов	41,2
МНО через 48 часов	1,1
Фибриноген через 48 часов	4,1

На 13 день были сняты швы. Рана зажила первичным натяжением. Пациент был выписан на 19 день. В таблице 41 представлены результаты кровопотери и объем гемотрансфузии.

Таблица 41

## Объемы кровопотери и гемотрансфузии

Показатель	Значение, мл
Интраоперационная кровопотеря	380 мл
Суммарная кровопотеря	727 мл
Объем перелитой эритроцитарной взвеси суммарный	290 мл

Через 10 месяцев пациент передвигается на большие расстояния, однако использует дополнительную опору на трость, в связи с сохраняющейся легкой хромотой. В таблице 42 отражены динамика боли по шкале ВАШ и результат эндопротезирования по шкале OHS.

Таблица 42

## Динамика шкал ВАШ и OHS

	До операции	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВАШ	8	4	4
OHS	14	16	37

#### Клинический пример 4 (подгруппа С)

Пациент 57 лет, житель республики Карелия, п. Харлу. Длительно страдает заболеванием почек. 8 лет находится на гемодиализе. Во время очередной процедуры гемодиализа при вставании с кровати почувствовал резкую боль в правом тазобедренном суставе. Был диагностирован патологический перелом шейки левой бедренной кости. В операции было отказано в связи с тяжелой соматической патологией, а именно: хр. нефротический синдром, морфологически неverified с исходом в нефросклероз. ХБП 5Д. Гемодиализ. Артериовенозная фистула левого предплечья. Азотемия. Анемия смешанного генеза. Дисметаболическая миокардиодистрофия. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Субтотальная паратиреоидэктомия от 2017 года. ХОБЛ, легкое течение. Язвенная болезнь вне обострения. Пациент поступил в клинику спустя 11 месяцев после перелома (рис. 28).

Самостоятельно передвигался только с помощью двух костылей. Он был случайно определен в подгруппу С (с использованием Десмопрессина). В таблице 43 представлена характеристика пациента до операции.

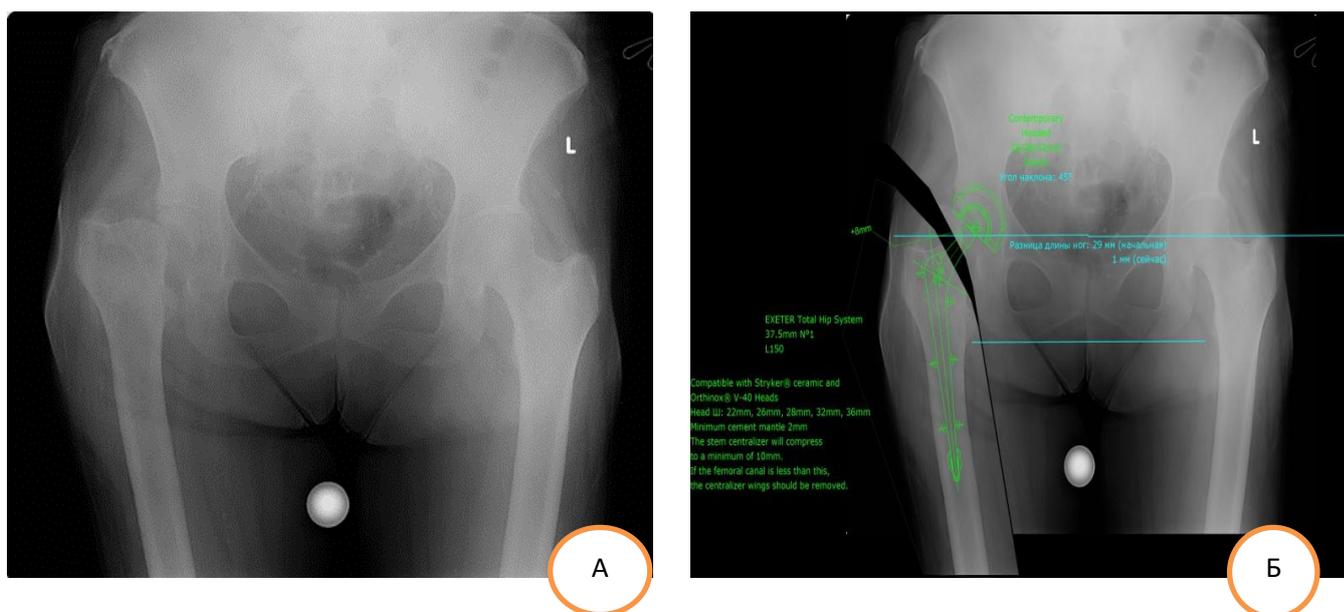


Рис. 28. Пациент, 57 лет: А - рентгенограмма до операции;

## Характеристика пациента до операции

Показатель	Значение
Возраст	57 лет
Срок гемодиализа	8 лет
Рост	177 см
Вес	81 кг
Индекс массы тела	25 (Норма)
Объем циркулирующей крови по формуле Надлера	5250 мл
Гемоглобин до операции	104 г/л
Гематокрит	0,33 %
Количество эритроцитов	$3,5 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	8 мин
АПТВ	42,2 сек
МНО	1,2
Фибриноген	3,6

На 4-й день выполнена операция – тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом Stryker (чашка Contemporary, ножка Exeter 9рис. 29). За 2 часа до операции в палате внутривенно был введен десмопрессин (NaCl 0.9% - 250,0 мл; 1,5 мл (30 мг) Десмопрессин). Длительность операции составила 120 минут.

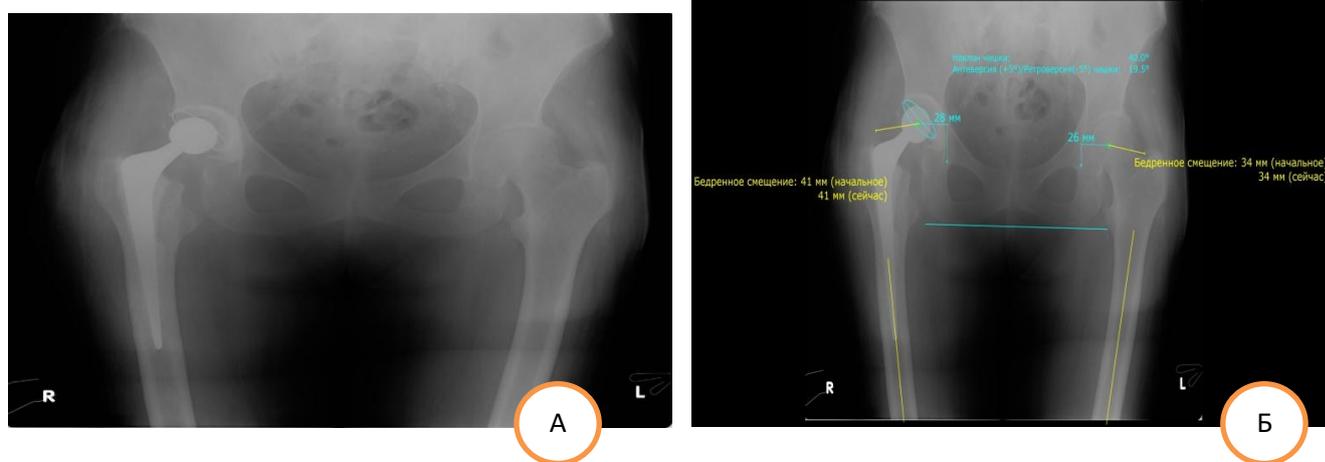


Рис. 29. Результаты эндопротезирования: А - после операции; Б – оценка послеоперационных рентгенограмм

Послеоперационный период протекал благополучно. Рана заживала первичным натяжением. Дополнительных гемотрансфузий в послеоперационном периоде не потребовалось. В таблице 44 представлены лабораторные результаты на следующие сутки после операции, в таблице 45 – через 5 дней.

**Таблица 44**

**Лабораторные результаты на следующие сутки после операции**

Показатель	Значение
Гемоглобин	76 г/л
Гематокрит	0,24 %
Количество эритроцитов	$2,4 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	14 мин
АПТВ	41,2
МНО	1,2
Фибриноген	4,3

**Таблица 45**

**Лабораторные результаты на 5-е сутки после операции**

Показатель	Значение
Гемоглобин через 5 дней	75 г/л
Гематокрит через 5 дней	0,25 %
Количество эритроцитов через 5 дней	$2,2 \cdot 10^{12}/л$
АПТВ через 48 часов	39,8
МНО через 48 часов	1,4
Фибриноген через 48 часов	3,8

Швы сняты на 14-й день. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. В таблице 46 представлены данные об объеме кровопотере и гемотрансфузии.

## Объемы кровопотери и гемотрансфузии

Показатель	Значение
Интраоперационная кровопотеря	380 мл
Суммарная кровопотеря	670 мл
Объем перелитой эритроцитарной взвеси суммарный	250 мл

Спустя год после операции пациент передвигается на большие дистанции без дополнительной опоры, однако сохраняется легкая хромота (табл. 47).

## Динамика балл по шкалам ВАШ и OHS

	До операции	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВАШ	8	5	4
OHS	13	19	37

**4.4. Осложнения**

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей до и после операции не отмечалось ни одного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, однако наблюдали развитие других тромботических осложнений, в частности тромбозы диализных фистул. По литературным данным, тромбозы фистул – частое осложнение у больных после оперативных вмешательств, в среднем встречаются у 15% послеоперационных пациентов. Для диализных больных тромбозы фистулы - это угроза тромбоэмболии, а также необходимость формирования новой фистулы, а это еще одно оперативное вмешательство и выраженный косметический дефект.

Применяемая комбинация препаратов по сравнению с контрольной группой повышает риск тромбозов, однако по полученным данным не превышает таковой по сравнению со средними значениями, приводимыми в данных доступной литературы.

Структура осложнений представлена в таблице 48.

Таблица 48

Структура осложнений

Группа	Тромбоз фистулы	Гематома послеопера ционной раны	Глубокая парапротезна я инфекция в течение 6 месяцев	Поверхностная инфекция области операционного доступа	Другие геморрагические осложнения
Группа 1, n=20	2 (10%)	5 (25%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (ЖКК кровотечение)
Подгруппа А, n=21	3 (14%)	2 (9%)	1 (4,25%)	1 (4,25%)	1 (ЖКК кровотечение)
Подгруппа Б, n=20	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	2 (10%)	-
Подгруппа С, n=20	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	-
Подгруппа Д, n =22	3 (13,6%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	-

На 3-и сутки после операции всем пациентам выполняли пункцию тазобедренного сустава с эвакуацией гематомы для объективной оценки ее объема. Средние значения представлены в таблице 50.

Таблица 50

Объем эвакуированной гематомы в подгруппах

Группа	Объем эвакуированной гематомы, мл (M-SD)
Группа 1	96±43
Подгруппа А	72±26
Подгруппа Б	79±29
Подгруппа С	68±26
Подгруппа Д	38±21

Сравнение объема эвакуированной гематомы в подгруппах представлено в таблице 51.

Таблица 51

Попарное сопоставление объема эвакуированной гематомы в подгруппах

Показатель	Объем эвакуированной гематомы
Группа1---> Подгруппа А	P=0.079
Группа1---> Подгруппа Б	P=0.374
Группа1---> Подгруппа С	<b>P=0.029</b>
Группа1---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>
Подгруппа А---> Подгруппа Б	P=0.899
Подгруппа А---> Подгруппа С	P= 0.899
Подгруппа А---> Подгруппа Д	<b>P= 0.003</b>
Подгруппа Б---> Подгруппа С	P= 0.741
Подгруппа Б---> Подгруппа Д	<b>P=0.001</b>
Подгруппа С---> Подгруппа Д	<b>P=0.011</b>

Таким образом, статистически достоверно меньше объем эвакуированной гематомы был в подгруппе Д (с использованием предложенной программы), составив в среднем  $38 \pm 21$  мл. Наибольший объем эвакуированной гематомы наблюдался в 1 группе (с традиционной техникой кровесбережения), в среднем  $96 \pm 43$  мл.

Все инфекционные осложнения развились на фоне гематом послеоперационной раны:

1 группа: тромботические осложнения – 2 (10%); геморрагические – 6 (30%), инфекционные – 3 (15 %);

Подгруппа А: тромботические осложнения – 2 (14%); геморрагические – 3 (14%), инфекционные – 2 (9,5 %);

Подгруппа Б: тромботические осложнения – 3 (15%); геморрагические – 3 (15%), инфекционные – 3 (15 %);

Подгруппа С: тромботические осложнения – 3 (15%); геморрагические – 2 (10%), инфекционные – 2 (10%).

Подгруппа Д: тромботические осложнения – 3 (13,6%); геморрагические – 1 (4,54%), инфекционные – 2 (9 %);

Совокупная характеристика осложнений представлена на рисунке 30.

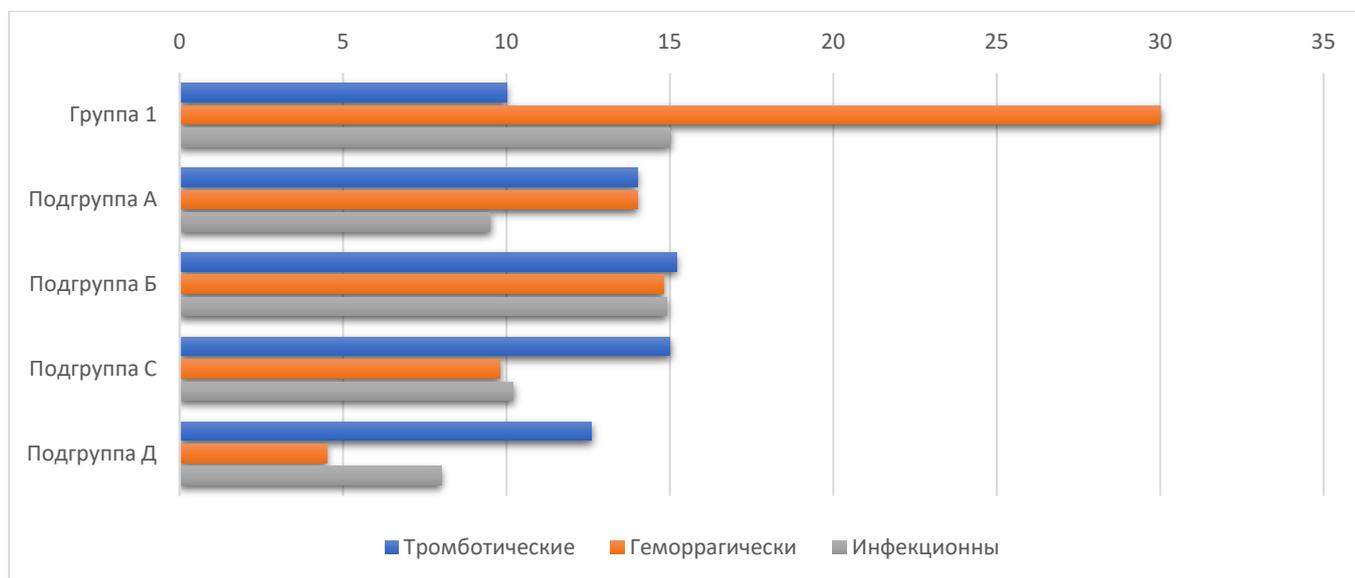


Рис. 30. Структура осложнений в группах

У 7 больных (6,79%) из всех групп потребовалось выполнение двухэтапного ревизионного вмешательства с временной постановкой блоковидного спейсера тазобедренного сустава.

На основании полученных данных о структуре осложнений был вычислен относительный риск тромботических осложнений при использовании комбинации методик по сравнению с группой 1, составивший  $RR = 1,364$  (95 % ДИ 0,253-7,343); отношение шансов тромботических осложнений  $OR = 1,421$  (95 % ДИ 0,212-9,518). Также был вычислен относительный риск геморрагических осложнений в 1-й группе по сравнению с подгруппой Д, составивший  $RR=6,5$  (95% ДИ 0,868 – 10,182); отношение шансов  $OR=9$  (95 % 0,975 – 12,068). Относительный риск инфекционных осложнений в 1-й группе по сравнению с подгруппой Д  $RR = 1,6$  (95% ДИ 0,306-8,885); отношение шансов  $OR = 1,765$  (95% ДИ 0,263-11,828).

### Клинический пример 5 (группа Д)

Пациентка 53 лет, жительница Санкт-Петербурга. В 2017 году при перевороте в кровати на процедуре гемодиализа почувствовала резкую боль в области левого тазобедренного сустава. Был диагностирован патологический перелом шейки левой бедренной кости (рис. 31). Поскольку пациентка получает гемодиализ в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова была госпитализирована на отделение травматологии и ортопедии. У пациентки имелся достаточно отягощенный преморбидный фон: хр. гломерулонефрит в стадии склерозирования, ХБП 5Д, азотемия, анемия, дизэлектrolитемия, метаболический ацидоз, СКВ, вторичная артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность 1 ст, 2 класс по NYHA, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия от 11.14 . 12.14 года, АИТ, эутиреоз, хр. гастрит, хр. холецистит.

Пациентка согласилась на оперативное лечение и участие в исследовании. Рандомно была определена в подгруппу Д (с использованием всех методик). Характеристика больной представлена в таблице 52.

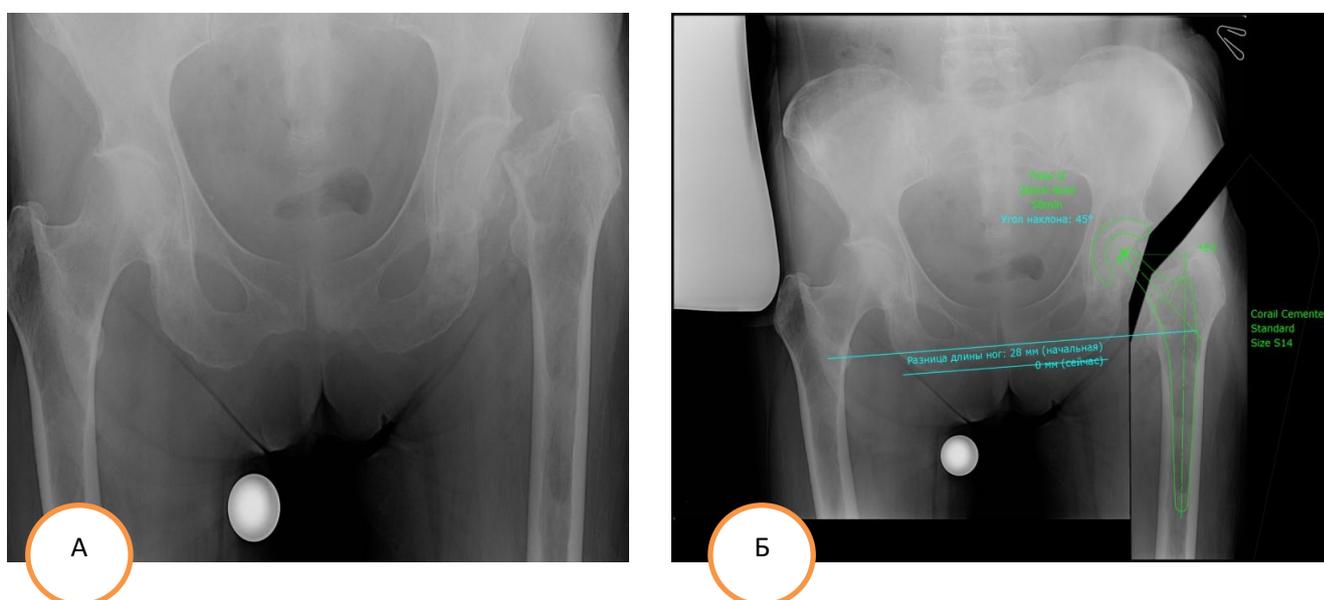


Рис. 31: А – рентгенограмма перед операцией; Б – предоперационное планирование

Характеристика пациентки перед операцией

Показатель	Значение
Возраст	53 лет
Срок гемодиализа	13 лет
Рост	172 см
Вес	109 кг
Индекс массы тела	35 (Ожирение 2 степени)
Объем циркулирующей крови по формуле Надлера	5984 мл
Гемоглобин до операции	161 г/л
Гематокрит	0,29%
Количество эритроцитов	$3,4 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	10 мин
АПТВ	38,9 сек
МНО	1,3
Фибриноген	3,5

До операции пациентка получала конъюгированные эстрогены в таблетках (Премарин 50 мг 1 раз в день в течение 5 дней).

На 6-й день было выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава (Deruu, чашка Trilok 2, ножка Corail цементной фиксации, рис. 15). За 2 часа до операции внутривенно был введен десмопрессин (NaCl 0.9% -250,0 мл, десмопрессин (2 мл 40 мг)), за 30 минут до разреза была введена транексамовая кислота 500 мг (2 ампулы по 250 мг) на физиологическом растворе 250 мл).

В таблице 53, 54, 56 представлены лабораторные результаты на следующие сутки, на 5 стуки, динамика шкал ВАШ и OHS.

## Лабораторные результаты на 1 сутки после операции

Показатель	Значение
Гемоглобин	93 г/л
Гематокрит	0,29 %
Количество эритроцитов	$3,1 \cdot 10^{12}/л$
Время свертывания крови	10 мин
АПТВ	38,9
МНО	1,2
Фибриноген	5,2

Время операции – 120 мин. Послеоперационный период протекал благополучно. Дополнительных гемотрансфузий не потребовалось (табл. 55). На рисунке 32 представлена послеоперационная рентгенограмма и ее оценка.

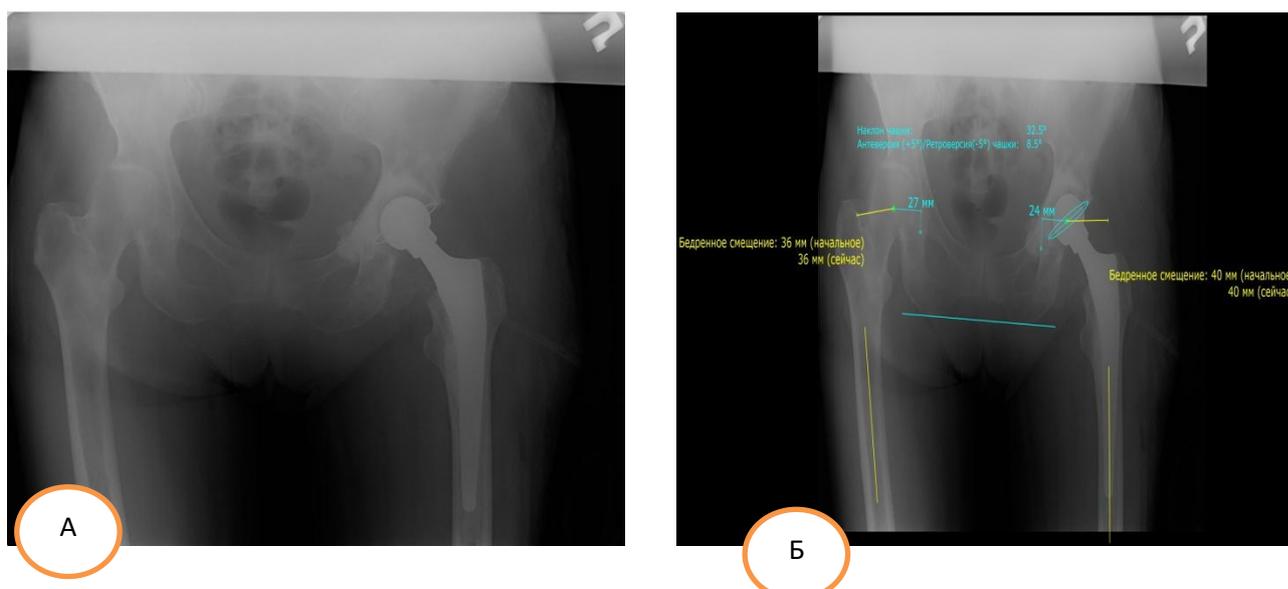


Рис. 32. А – послеоперационная рентгенограмма;  
Б – оценка послеоперационной рентгенограммы

## Лабораторные показатели на 5 сутки после операции

Показатель	Значение
Гемоглобин через 5 дней	94 г/л
Гематокрит через 5 дней	0,28 %
Количество эритроцитов через 5 дней	$3,2 \cdot 10^{12}/л$
АПТВ через 48 часов	41,2
МНО через 48 часов	1,4
Фибриноген через 48 часов	3,9

Швы были сняты на 12-й день. На 16-й день после поступления пациентка выписана на амбулаторное лечение.

## Объемы кровопотери и гемотрансфузии

Показатель	Значение
Интраоперационная кровопотеря	240 мл
Суммарная кровопотеря	380 мл
Объем перелитой эритроцитарной взвеси суммарный	320 мл

Через год после операции пациентка самостоятельно передвигается на процедуру гемодиализа без дополнительной опоры.

## Динамика шкал ВАШ и OHS

Шкала	До операции	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВАШ	7	4	3
OHS	12	21	38

#### 4.5. Резюме

При сравнении интраоперационной кровопотери статистически значимые различия были отмечены только в подгруппе Д, достигнув наименьшего значения по сравнению с другими группами, в среднем  $289,5 \pm 50,84$  мл ( $P=0.001$ ). В то же время наибольшая статистически значимая интраоперационная кровопотеря была отмечена в 1-й группе, достигнув  $635.5 \pm 167.9$  мл ( $p=0.001$ ). Между подгруппами А, Б и С значимой разницы как в интраоперационной, так и суммарной кровопотере не отмечалось. Наибольшая суммарная кровопотеря отмечена в группе 1, в среднем  $1012,76 \pm 141,01$  мл ( $p=0,001$ ). Наименьший суммарный объем кровопотери отмечен в подгруппе Д –  $400,2 \pm 59,5$  мл ( $p=0,001$ ).

Наибольший койко-день был отмечен в 1-й группе, составив в среднем  $21.95 \pm 2.58$  ( $P=0.001$ ). Между подгруппами А, Б и С не отмечено статистически достоверной разницы ( $P=0.1175$ ). В подгруппе отмечался наименьший койко-день, в среднем  $17.7 \pm 2.18$ . Разница статистически достоверна ( $P=0.0026$ ).

В результате статистической обработки была выявлена обратная статистически значимая корреляционная зависимость между гематокритом и временем свертываемости крови. Связь высокой тесноты по шкале Чеддока ( $r_{xy}$  Пирсона =  $-0,7505$ ,  $p=0,00001$ ) (см. рис. 6).

Также отмечается обратная корреляционная зависимость между гематокритом крови и объемом интраоперационной и суммарной кровопотери; прямая корреляционная зависимость между временем свертывания крови и кровопотерей.

Наибольший объем трансфузии эритроцитарной взвеси потребовался в группе 1 ( $P=0.001$ ), в среднем  $635.5 \pm 167.9$  мл. Между подгруппами А, Б, С не отмечалась статистически достоверной разницы ( $P=0.1736$ ). Наименьший объем гемотрансфузии отмечен в подгруппе Д, в среднем  $313,6 \pm 30,94$  мл ( $P=0.001$ ).

Средний показатель ВАШ до операции составил  $7,8 \pm 0,62$ , ОНС  $13.2 \pm 2.76$ . Средний показатель ВАШ через 8 месяцев снизился до  $3,4 \pm 0,92$ , а показатель по ОНС повысился до  $32,1 \pm 4,1$

В результате однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием апостериорного критерия Тьюки было найдено статистически достоверное отличие по показателям ВАШ и OHS ( $P=0.001$ ) на 3 месяца в подгруппе Д. Показатель ВАШ был ниже других групп, в среднем  $3,5\pm 0,67$ , показатель OHS –  $21,1\pm 1,03$ . Через 8 месяцев статистически достоверной разницы между группами отмечено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оперативных вмешательств у больных, получающих заместительную почечную терапию, приобретает все большую актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожидается увеличение количества пациентов, получающих заместительную почечную терапию, с 2 млн в настоящее время до 5 млн к 2030 году. В России количество таких больных ежегодно увеличивается более чем на 11%. При терминальной стадии болезни почек в организме человека происходят метаболические нарушения, приводящие к развитию остеодистрофии и в том числе к поражениям крупных суставов, что определяет повышенную потребность в эндопротезировании. Также отмечается повышенная частота патологических переломов бедренной кости у гемодиализных больных.

Одной из важных проблем при выполнении эндопротезирования тазобедренного сустава у больных, получающих гемодиализ, является высокая кровопотеря, требующая больших объемов гемотрансфузии, а также приводящая к многочисленным осложнениям как со стороны зоны оперативного вмешательства, так и общесоматическим, что объясняется многочисленными нарушениями в системе гемостаза. По данным мировой литературы, средние объемы кровопотери могут достигать 3000 мл, а осложнения составляют более 40%.

Это и послужило целью нашего исследования – разработать рациональную программу (схему) применения кровесберегающих технологий при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с внутрисуставными переломами проксимального отдела бедра и их последствиями на фоне гемодиализа

В рамках поставленных задач был выполнен литературный обзор, посвященный проблемам гемостаза у диализных больных. Циркулирующие уремические токсины вызывают стимуляцию выделения NO из эндотелия сосудов, который, в свою очередь, угнетает функцию тромбоцитов. С другой

стороны, происходит взаимодействие крови с компонентами аппарата гемодиализа, приводя к переактивации системы гемостаза с последующим истощением. В то же время, наблюдается нормальное количество тромбоцитов, однако в клинических исследованиях отмечается пониженная концентрация фактора Виллебранда, увеличенный уровень протеина С, увеличенная концентрация ингибитора активатора плазминогена-1, сниженный уровень тканевого активатора плазминогена. Клинически это проявляется снижением адгезивной функции тромбоцитов при их нормальном количестве, а также повышенной скоростью резорбции образующейся тромба, что ведет к росту времени кровотечения и, как следствие, к увеличенной кровопотере.

В то же время у всех больных на гемодиализе имеется хроническая анемия, причинами которой считаются нарушения продукции эритропоэтина крови из почек. При повреждении сосудистой стенки эритроциты, покидающие сосудистое русло, выделяют тромбоксан А<sub>2</sub> и аденозиндифосфат, которые вызывают агрегацию тромбоцитов. То есть, при низкой концентрации эритроцитов количество выделяемых факторов низкое, что также приводит к ухудшению агрегации тромбоцитов. Таким образом, анемия является независимым фактором риска кровопотери.

Из-за постоянной переактивации системы гемостаза, нарушений в метаболическом обмене существует высокий риск тромботических осложнений, которые могут проявляться не только как тромбоэмболия легочной артерии, но и как тромбозы фистулы и обострения сердечно-сосудистых заболеваний вследствие нарушений кровотока из-за атеротромбозов коронарных артерий.

Таким образом, у гемодиализных больных существует риск как кровотечений, так и тромботических осложнений.

В настоящее время, несмотря на проводимые исследования, не удается установить анализ, по которому можно было бы спрогнозировать выше озвученные риски.

Доступными методами, которые могут влиять на гемостаз у больных с терминальной стадией болезни почек, являются процедура гемодиализа, а также

использование дополнительных препаратов, таких как десмопрессин, транексамовая кислота и конъюгированные эстрогены.

Десмопрессин, являющийся синтетическим аналогом вазопрессина, натрийуретического гормона гипофиза, вызывает выделение фактора Виллебранда из депо в кровь, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов. Эффект от введения наступает через 1 час и длится не более 8 часов. При повторном введении гемостатического эффекта не наблюдается, что связывают с истощением запасов фактора Виллебранда. Использование десмопрессина для остановки кровотечений у гемодиализных больных регламентируется многими мировыми стандартами. Однако в проведенном исследовании по использованию десмопрессина у больных, не страдающих нарушениями гемостаза, выявлено, что он не оказывает статистически значимого влияния, что обусловлено механизмом действия.

Конъюгированные эстрогены используются для остановки и профилактики кровотечений у гемодиализных больных с 1960-х годов и доказали свою эффективность и безопасность. Механизм действия обусловлен стимуляцией выделения фактора VII из депо в кровь, а также подавлением избыточной резорбция тромба путем ингибирования протеина S системы гемостаза.

Транексамовая кислота давно используется для уменьшения объема кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава. Однако использование препарата у больных на гемодиализе сопряжено с высоким риском, поскольку транексамовая кислота выделяется только почками. Из данных мировой литературы известно, что клиренс транексамовой кислоты при ее введении через сутки после инъекции в крови пациента остается 5 мг/кг массы тела. В связи с этим пришли к выводу о безопасном использовании транексамовой кислоты у больных с нарушенной функцией почек именно в такой дозировке однократно.

Для компенсации степени анемии рекомендуется заблаговременно использовать рекомбинантный человеческий эритропоэтин в комбинации с внутривенным введением препаратов железа.

Альтернативными способами гемостаза, используемыми в настоящее время, являются переливание криопреципитата плазмы человека, поскольку плазма богата факторами свертывания крови в том числе и фактором Виллебранда, а также заблаговременной гемотрансфузией эритроцитарной массы. Однако массивная трансфузия гемокомпонентов сопряжена с высоким риском осложнений: инфекционного поражения, гемолитических реакций, перегрузки жидкостями, острой легочной недостаточности, коагулопатии, аллергических реакций, фебрильных негемолитических реакций, иммуномодуляции, риска парапротезных инфекций, развития посттрансфузионной пурпуры, тромбоцитопении, цитрат токсичности, перегрузки железом. Кроме того, гемотрансфузия у гемодиализных больных крайне нежелательна, поскольку происходит сенсбилизация организма и увеличивается риск последующей реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Для создания статистически однородных групп пациентов для исследования каждого из факторов было принято решение ввести критерии исключения, которые содержали: постоянный прием антикоагулянтов, антиагрегантов, болезни кроветворной системы, гепатиты В, С, наличие тромбозов в анамнезе, перитонеальный диализ, пересадка почки.

Поскольку при эндопротезировании тазобедренного сустава у гемодиализных больных в группе с использованием традиционной техники кровесбережения ожидалось большие объемы кровопотери для создания условий сопоставимости было решено всем больным интраоперационно выполнять гемотрансфузию 1 эритроцитарной взвеси в объеме  $253 \pm 25$  мл. При развитии массивного кровотечения, требующего переливания более 1 дозы эритроцитарной взвеси интраоперационно, пациент выбывал из исследования.

Всем пациентам заблаговременно, до госпитализации рекомендовалось использовать эритропоэтин и препараты внутривенного железа до компенсации анемии.

Также на объем кровопотери оказывает влияние срок нахождения на заместительной почечной терапии: чем дольше этот срок, тем больший объем кровопотери можно ожидать.

На основании изученных литературных данных была предложена программа кровесбережения, которая включала:

- Использование транексамовой кислоты 5 мг/кг массы тела перед разрезом однократно. Транексамовую кислоту разводили на 250, 0 мл физиологического раствора и вводили внутривенно за 30 минут до разреза в операционной.
- Десмопрессин в дозе 0,4 мг/кг массы тела вводили внутривенно однократно за 2 часа до разреза, разведя на физиологическом растворе 250, 0 мл за 2 часа до операции в отделении перед подачей больного в операционную.

Конъюгированные оральные эстрогены в дозе 50 мг вводили перорально 1 раз в день за 5 дней до операции. Давали по 1 таблетке Премарина в течение 5 дней ежедневно.

Все пациенты были случайно разделены на 2 группы. В первую группу вошли 20 пациентов, у которых не использовались дополнительные методики. Пациенты второй группы были разделены на 4 подгруппы. В подгруппу А вошли 21 пациент, у которых применяли только транексамовую кислоту, в подгруппу Б – 20 человек, им давали только оральные эстрогены; в подгруппу С – 20 пациентов, которым применяли только десмопрессин; в подгруппу Д - 22 пациента, у которых применяли все методики одновременно.

Критериями сравнения послужили: показатели красной крови, коагулограмма, объемы интраоперационной и суммарной кровопотери, объемы гемотрансфузии, результаты оценки боли по ВАШ и OHS. Опрос происходил до операции, через 3 месяца после операции и через 8 месяцев после операции.

Показатели красной крови включали: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, уровень гематокрита. Показатели оценивали накануне операции после процедуры гемодиализа, поскольку у гемодиализных больных

наблюдается периодическая гемодилуция из-за перегрузки водой. Следующий забор показателей происходил на следующий день после операции после процедуры гемодиализа. Еще один забор крови для клинического анализа происходил на 5-й день после операции, поскольку с 6-го дня, по данным литературы, происходит начало естественного гемопоэза. Забор показателей коагулограммы также происходил накануне операции перед процедурой гемодиализа, на следующий день после гемодиализа и через 48 часов, поскольку транексамовая кислота удаляется во время гемодиализа.

Оценку интраоперационной кровопотери производили путем подсчета крови в ортопедическом аспираторе. Подсчет суммарной кровопотери производился по формуле Mercuriali:

Объем крови\*(гематокрит перед операцией-гематокрит 5 дней после операции) +мл перелитой красной крови.

Эта формула легко воспроизводима и удобна, а также позволяет очень четко рассчитать объем кровопотери. Для подсчета объема циркулирующей крови использовалась формула Nadler, отдельно для мужчин и для женщин.

Мужчины:  $608 + 0,0003668 * (\text{рост (см)})^3 + 32,2 * \text{вес (кг)}$

Женщины:  $183 + 0,000356 * (\text{рост (см)})^3 + 33 * \text{вес (кг)}$ .

С учетом многочисленных факторов нарушения гемостаза тромбопрофилактика на отделении не производилась, пациенты получали 10–20 тысяч единиц гепарина через день во время процедуры гемодиализа в зависимости от веса тела.

Антибиотикопрофилактика проводилась по стандартной схеме: защищенные пеницилины в дозе 1,5 грамма за 30 минут до разреза, длительность профилактики 3 дня с коррекцией на терминальную стадию заболевания почек – 2 раза в день.

Эндопротезирование тазобедренного сустава выполняли в положении больного на боку посредством доступа по Хардингу. С учетом наличия выраженной степени остеопороза имплантировались эндопротезы только

цементной фиксации. При высоком риске вывиха эндопротеза использовались системы с двойной мобильностью. Дренажи не устанавливались.

Оценка количественных данных производилась методами параметрической и непараметрической статистики. Расчет статистики производился на программе Statistica 13.3 (Разработчик StatSoft.Inc). Перед выбором метода статистического анализа производилась оценка выборок на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение средних величин до и после операции в одной группе производилась с помощью расчета t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

Статистическая значимость различий количественных показателей между группами производилась путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), где вычисляли значение F – критерия Фишера. При р значении < 0,05 вычисляли апостериорный критерий Тьюки с попарным сопоставлением.

Для сравнения количественной меры эффекта относительных показателей использовался показатель отношения шансов и относительный риск.

Средний возраст больных составил  $52,1 \pm 6,4$  года. Количество мужчин – 69 (66,9%), количество женщин 34 (33,1%). Соотношение по полу 1:2. Средний срок нахождения на заместительной почечной терапии составил  $10,6 \pm 2,24$  года. По характеру патологии превалировал ложный сустав шейки бедра – 84,5% пациентов, патологический перелом шейки бедра встречался у 18,5% пациентов. Основной причиной формирования ложного сустава был отказ от оперативных вмешательств в связи с тяжелой общесоматической патологией.

У 81% пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания, у 30% – сахарный диабет, у 18% – различные ревматологические заболевания, 24% больных страдали ожирением.

На момент начала исследования группы были сопоставимы. Все показатели пациентов были проверены на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка с последующим поиском статистически достоверных отличий с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Уровень гемоглобина крови составил в среднем  $102 \pm 14,79$  г/л (95% ДИ 99,11-104,89 г/л); гематокрита – в среднем  $0,31 \pm 0,05$  % (95% ДИ 0,30-0,31 %);

Эритроциты –  $3,1 \pm 0,51 \cdot 10^{12}$ /л (95% ДИ 3,0-3,2); время свертывания крови –  $9 \pm 2,83$  мин (95% ДИ 8,45-9,55 мин); АПТВ –  $40,3 \pm 5,87$  (95% ДИ 39,153-41,447); МНО –  $1,2 \pm 0,18$  (95% ДИ 1,165-1,235); фибриноген –  $3,9 \pm 0,33$  (95% ДИ 3,84-3,96).

Средний бал по шкале ВАШ составил  $7,8 \pm 0,62$ , по шкале OHS –  $13,2 \pm 2,76$ .

Время операций во всех подгруппах также статистически не отличалось, составляя в среднем  $122,2 \pm 7,13$  мин.

Анализы, сделанные на следующий день после операции и гемодиализа, показали статистически значимое ( $P < 0.0001$ ) снижение показателя красной крови, а время свертывания крови – повышение.

Наименьший статистически значимый уровень гемоглобина был отмечен в группе 1, в среднем  $72,5 \pm 4,4$ . Наивысшее значение гемоглобина крови в послеоперационном периоде было в подгруппе Д, составив в среднем  $95,0 \pm 3,67$ . Между подгруппами А, Б, С статистически значимых различий не отмечено, в среднем  $76,1 \pm 2,63$ . Эта же тенденция отразилась в показателях гематокрита и эритроцитов.

Время скорости кровотока статистически меньше ( $p < 0.0001$ ) было в подгруппе Д, в среднем  $10,9 \pm 2,53$  мин. В остальных группах статистически значимой разницы отмечено не было, в среднем  $16,5 \pm 3,57$  мин.

В подгруппах А и Д при использовании транексамовой кислоты отметили значительное повышение фибриногена крови – с  $3,9 \pm 0,35$  до  $5,2 \pm 0,22$  и с  $3,9 \pm 0,27$  до  $5,3 \pm 0,23$ , соответственно ( $P < 0.0001$ ). В других подгруппах значимой разницы в показателях коагулограммы не отметили. По нашему мнению, изменения в коагулограмме связаны с механизмом действия транексамовой кислоты. Под ее действием происходит ингибирование фибринолиза и, как следствие, увеличение фибриногена крови, поскольку не происходит его потребления на формирование тромба.

В показателях коагулограммы через 48 часов произошло снижение фибриногена крови в подгруппах А и Д до сопоставимых показателей с другими

подгруппами, в среднем  $4,04 \pm 0,21$  ( $p > 0,05$ ), и не было найдено достоверных отличий в показателях АПТВ и МНО в подгруппах через 48 часов, составив в среднем  $40,54 \pm 1,09$  и  $1,12 \pm 0,2$  соответственно.

При сравнении показателей красной крови между уровнями после операции и на 5-е сутки отметили разнонаправленную динамику: в 1 группе – достоверное повышение всех показателей красной крови: гемоглобина до  $75,05 \pm 4,66$  г/л ( $P < 0,0326$ ), гематокрита до  $0,23 \pm 0,018\%$  ( $P < 0,00607$ ), эритроцитов до  $2,165 \pm 0,017 \cdot 10^{12}/л$  ( $P < 0,02917$ ), что связано с проводимой гемотрансфузией в связи с возникновением явлений гемической гипоксии. В подгруппах А и С отмечено статистически достоверное снижение показателей крови, в то время как в подгруппах Б и Д достоверных отличий в показателях получено не было. Это объясняется пролонгированным действием конъюгированных эстрогенов. При использовании десмопрессина или транексамовой кислоты подобного длительного эффекта не наблюдалось.

При попарном сопоставлении показателей красной крови между подгруппами статистически значимо выше показатели были только в подгруппе Д: в среднем гемоглобин  $94,7 \pm 3,57$  г/л, гематокрит  $0,3 \pm 0,017\%$ , эритроциты  $2,8 \pm 0,27 \cdot 10^{12}/л$  ( $P = 0,0010$ ). Между 1-й группой, подгруппами А, Б и С не отмечалось достоверной разницы в показателях красной крови: гемоглобин  $77,3 \pm 5,77$  г/л, гематокрит  $0,21 \pm 0,23\%$ , эритроциты  $2,2 \pm 0,67 \cdot 10^{12}/л$ . Однако необходимо отметить, что в 1-й группе указанные значения достигались за счет массивной гемотрансфузии.

При сравнении интраоперационной кровопотери статистически значимые различия были отмечены только в подгруппе Д, достигнув наименьшего значения по сравнению с другими группами, составив в среднем  $289,5 \pm 50,84$  мл ( $P = 0,001$ ). В то же время наибольшая статистически значимая интраоперационная кровопотеря была отмечена в 1-й группе, достигнув  $635,5 \pm 167,9$  мл ( $p = 0,001$ ). Между подгруппами А, Б и С значимой разницы не отмечалось, составив в среднем  $528,8 \pm 108,7$  мл.

Наибольшую суммарную кровопотерю, рассчитанную по формуле Mercuriali, наблюдали в группе 1, в среднем  $1012,76 \pm 141,01$  мл ( $p=0,001$ ). Наименьший суммарный объем кровопотери отмечен в подгруппе Д –  $400,2 \pm 59,5$  мл ( $p=0,001$ ). Между подгруппами А, Б, С также не было достоверной разницы в суммарной кровопотере, в среднем  $779,5 \pm 121,3$  мл.

Согласно дизайну исследования, всем больным интраоперационно проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси в объеме  $250 \pm 29$  мл. В течение 5 дней после операции дополнительная гемотрансфузия проводилась при проявлении клинически тяжелой степени анемии в виде чувства нехватки воздуха, слабости, тахикардии, обострении сердечно-сосудистых заболеваний.

Наибольший объем трансфузии эритроцитарной взвеси потребовался в группе 1 ( $P=0.001$ ), составив в среднем  $635.5 \pm 167.9$  мл. Между подгруппами А, Б, С не наблюдали статистически достоверную разницу ( $P= 0.1736$ ), в среднем потребовалось  $439,3 \pm 128,7$  мл эритроцитарной взвеси. Наименьший объем гемотрансфузии отмечен в подгруппе Д, в среднем  $313,6 \pm 30,94$  ( $P=0.001$ ).

По времени нахождения в стационаре отмечены достоверные отличия. Наибольший койко-день был в 1 группе, в среднем  $21.95 \pm 2.58$  ( $P=0.0010$ ). Между подгруппами А, Б и С не существовало статистически достоверной разницы ( $P=0.1175$ ), в среднем  $19,1 \pm 2,1$  день. В подгруппе Д отмечался наименьший койко-день, в среднем  $17.7 \pm 2.18$ .

В результате статистической обработки была выявлена обратная статистически значимая корреляционная зависимость между гематокритом и временем свертываемости крови. Связь высокой тесноты по шкале Чеддока ( $r_{xy}$  Пирсона =  $-0,7505$ ,  $p=0,00001$ ). Наблюдали обратную корреляционную зависимость между гематокритом крови и объемом интраоперационной и суммарной кровопотерь; прямую корреляционную зависимость между временем свертывания крови и кровопотерей. Чем меньше гематокрит, тем выше время свертывания крови и тем больше объем кровопотери. Этот эффект объясняется влиянием анемии. При повреждении сосудистой стенки, покидающий сосудистое русло эритроцит выделяет ряд факторов, ключевыми из которых являются

Тромбоксан А2 и Аденозидифосфат, вызывающие агрегацию тромбоцитов к месту повреждения и формированию тромба. При низкой концентрации эритроцитов количество выделяемых веществ также низкое, а следовательно, время кровотечения увеличивается и как следствие, увеличивается объем кровопотери.

Средний балл по шкале ВАШ через 3 месяца после операции составил  $4,41 \pm 0,97$ , OHS –  $17,1 \pm 2,68$ . При попарном сопоставлении между подгруппами статистически достоверно отличались показатели подгруппы Д. Количество баллов по шкале ВАШ снизилось до  $3,5 \pm 0,67$  ( $P=0,001$ ), показатели шкалы OHS повысились до  $21,1 \pm 1,03$ . Через 8 месяцев статистически достоверной разницы между группами отмечено не было. ВАШ –  $3,44 \pm 0,92$ , OHS –  $32,64 \pm 4,11$ .

На дуплексном сканировании вен нижних конечностей до и после операции не отмечено ни одного тромбоза вен, но развивались другие тромботические осложнения.

Всем больным на 3-и сутки после операции выполняли пункцию тазобедренного сустава с эвакуацией послеоперационной гематомы. Статистически достоверно меньше объем эвакуированной гематомы был в подгруппе Д (с использованием предложенной программы), в среднем  $38 \pm 21$  мл. Наибольший объем эвакуированной гематомы наблюдался в группе 1 (с традиционной техникой кровесбережения), в среднем  $96 \pm 43$  мл.

Все инфекционные осложнения развились на фоне гематом послеоперационной раны. Совокупные данные о структуре осложнений представлены ниже:

- 1 группа: тромботические – 2 (10%); геморрагические – 6 (30%), инфекционные – 3 (15 %).
- Подгруппа А: тромботические – 2 (14%); геморрагические – 3 (14%), инфекционные – 2 (9,5 %).
- Подгруппа Б: тромботические – 3 (15%); геморрагические – 3 (15%), инфекционные – 3 (15 %).

— Подгруппа С: тромботические – 3 (15%); геморрагические – 2 (10 %),  
инфекционные – 2 (10%).

— Подгруппа Д: тромботические – 3 (13,6%); геморрагические – 1  
(4,54%), инфекционные – 2 (9 %).

У 7 больных (6,79%) потребовалось выполнение двухэтапного  
ревизионного вмешательства.

На основании полученных данных о структуре осложнений вычисляли  
относительный риск тромботических осложнений при использовании комбинации  
методик по сравнению с группой 1, составивший  $RR = 1,364$  (95% ДИ 0,253-  
7,343); отношение шансов тромботических осложнений  $OR = 1,421$  (95% ДИ  
0,212-9,518).

Также был вычислен относительный риск геморрагических осложнений в  
группе 1 по сравнению с подгруппой Д, составивший  $RR=6,5$  (95% ДИ 0,868 –  
10,182); отношение шансов  $OR=9$  (95% 0,975 – 12,068). Относительный риск  
инфекционных осложнений в группе 1 по сравнению с подгруппой Д:  $RR = 1,6$   
(95% ДИ 0,306-8,885); отношение шансов –  $OR = 1,765$  (95% ДИ 0,263-11,828).

Все поставленные в диссертации задачи решены, а цели достигнуты.  
Выводы и практические рекомендации представлены в следующих разделах.

## ВЫВОДЫ

1. При традиционной технике кровосбережения, включающей своевременную отмену антиагрегантов и антикоагулянтов перед операцией, ограниченную управляемую гемодилюцию, обогрев верхней половины тела интраоперационно, отказ от дренажей, глухое ушивание операционной раны, интраоперационный объем кровопотери составляет  $686 \pm 116$  мл; суммарный объем кровопотери составляет -  $1012,76 \pm 141,01$  мл. Потребность в гемотрансфузии -  $635.5 \pm 167.9$  мл.

2. Транексамовая кислота, учитывая особенности фармакодинамики, может быть использована в уменьшенной дозе в  $5$  мг/кг массы тела. Объем интраоперационной кровопотери снижается на  $13,8\%$ , достигая  $574,8 \pm 110,8$  мл; суммарной кровопотери на  $21,1\%$  до  $798,9 \pm 126,3$  мл. Объем гемотрансфузии по сравнению с традиционной техникой уменьшается до  $452,4 \pm 134,7$  мл.

3. Использование конъюгированных эстрогенов в таблетированной форме в дозе  $50$  мг ежедневно в течение  $5$  дней до операции позволяет достоверно уменьшить объем интраоперационной кровопотери на  $15,4\%$  до  $578,0 \pm 151,3$  мл; суммарной на  $20,6\%$  до  $803,8 \pm 107,7$  мл. Объем гемотрансфузии по сравнению с традиционной техникой уменьшается до  $385.5 \pm 143.1$  мл.

4. Внутривенное введение Десмопрессина за  $2$  часа до разреза в дозе  $0,4$  мг/кг массы тела позволяет достоверно снизить интраоперационный объем кровопотери до  $574,5 \pm 129,95$  или на  $16,1\%$ , суммарной на  $28,1\%$  до  $728,3 \pm 133,64$  мл. Объем гемотрансфузии по сравнению с традиционной техникой снижается до  $384.5 \pm 136.5$ .

5. Разработана рациональная программа кровосбережения при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, включающая использование конъюгированных эстрогенов в дозе  $50$  мг перорально в течение  $5$  дней до операции ежедневно, внутривенное введение десморпессина в дозе  $0,4$  мг/кг

массы тела за 2 часа до разреза, внутривенное введение транексамовой кислоты в дозе 5 мг/кг массы тела за 30 минут до разреза.

6. При сочетанном использовании всех методик суммарный объем кровопотери снижается на 39,6 % до  $400,2 \pm 59,5$  мл, достоверно уменьшается интраоперационная кровопотеря до  $289,5 \pm 50,8$  или на 42,2 %. Объем гемотрансфузии снижается до  $313,6 \pm 30,94$  мл.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подготовке к эндопротезированию тазобедренного сустава при переломах шейки бедра и их последствиях у больных, получающих заместительную почечную терапию, необходимо своевременно проводить коррекцию анемии путем заблаговременного использования препаратов эритропоэтина и препаратов железа.
2. Необходимо своевременно проводить отмену антикоагулянтов и антиагрегантов на период проведения оперативного вмешательства.
3. Следует корректировать дозу транексамовой кислоты в 5 мг/кг массы тела однократно за 30 минут до разреза. Использование стандартной дозы в 15 мг/кг массы тела повышает риск тромбозов.
4. При развитии кровотечения необходимо выполнять трансфузию криопреципитата плазмы для нормализации системы гемостаза и агрегации тромбоцитов крови.
5. Разработанную рациональную программу кровосбережения не рекомендуется использовать при наличии в анамнезе тромбозов и тромбоэмболии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – Изд. 2-е, доп. – М. : Ньюдиамед, 2001 – 296 с.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ.– М. : Практика, 1999. – 459 с.
3. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2008. – № 6. – С. 58-68.
4. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.
5. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М. : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.
6. Мурылев, В.Ю. Тотальное эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / В.Ю. Мурылев, Н.А. Цыгин, Е.В. Шутов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 138-145.
7. Наследов, А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. – СПб. : Питер, 2011. – 399 с.
8. Неверов, В.А. Особенности гемодиализных больных и реципиентов аллогенной почки, определяющие требования к операции эндопротезирования тазобедренного сустава / В.А. Неверов, Салман Раид // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – № 4. – С. 58–62.
9. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Приложение к журналу «Нефрология и диализ». – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 3–94.
10. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин : Пер. с англ. – М. : Гэотар-Мед, 2003. – 144 с.

11. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – СПб. : СПбМАПО, 2005. – 506 с.
12. Раид, А.М. Сальман. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с хронической почечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Раид А.М. Сальман. – Санкт-Петербург, 2006. – 24 с.
13. Ромашкина, Г.Ф. Коэффициент конкордации в анализе социологических данных / Г.Ф. Ромашкина, Г.Г. Татарова // Социология: методология, методы и математическое моделирование. – 2005. – № 20. – С. 131-158.
14. Чегодаев, А.И. Математические методы анализа экспертных оценок / А.И. Чегодаев // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2010. – № 2. – С. 130–135.
15. AAGBI safety guideline. Blood transfusion and the anaesthetist: intra-operative cell salvage. [https://www.aagbi.org/sites/default/files/cell%20salvage\\_2009\\_amended.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/cell%20salvage_2009_amended.pdf).
16. Abbott, K. Total hip arthroplasty in chronic dialysis patients in the United States / K. Abbott, J. Bucci, L. Agodoa // J. Nephrol. – 2003. – Vol. 16, N 1. – P. 34–39.
17. Acedillo, R. The risk of perioperative bleeding in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / R. Acedillo, M. Shah, P. Devereaux // Ann. Surg. – 2013. – Vol. 258, N 6. – P. 901.
18. Ackland, G. Chronic kidney disease and postoperative morbidity after elective orthopedic surgery / G. Ackland [et al.] // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112, N 6. – P. 1375–1381.
19. Adams, M. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function / M. Adams [et al.] // Thrombosis Research. – 2008. – Vol. 123, N 2. – P. 374–380.
20. Ahmet, S. Complications and midterm outcomes of hemiarthroplasty in hemodialysis / S. Ahmet [et al.] // Acta Ortop. Bras. – 2017. – Vol. 25, N 5. – P. 92–94.

21. Andrassy, K. Uremia as a cause of bleeding / K. Andrassy, E. Ritz // *Am. J. Nephrol.* – 1985. – Vol. 5. – P. 313–319.
22. Augustin, I. Association between Chronic Kidney Disease and Blood Transfusions for Knee and Hip Arthroplasty Surgery / I. Augustin [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2013. – Vol. 28, N 6. – P. 928–931.
23. Australian Public Assessment Report for Tranexamic Acid Proprietary Product Name: Cyklokapron Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd. URL: [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-cyklokapron](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-cyklokapron.pdf) pdf (дата обращения 18.07.2018).
24. Avni, T. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis / T. Avni, A. Bieber, A. Grossman // *Mayo Clinic Proc.* – 2015. – Vol. 90, N 5. – P. 695–696.
25. Babitt, J. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD / J. Babitt, H. Lin // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 55. – P. 726–741.
26. Bang, N Effects of moxalactam on blood coagulation and platelet function / N. Bang [et al.] // *Rev. Infect. Dis.* – 1982. – Vol. 4. – P. 546–554.
27. Bao, Y. Characterization of soluble thrombomodulin levels in patients with stage 3-5 chronic kidney disease / Y. Bao, X. Jia [et al.] // *Biomarkers.* – 2014. – Vol. 19, N 4. – P. 275–280.
28. Beck, J. Anaesthesia for functional maxillofacial surgery / J. Beck, K. Johnston // *BJA Educ.* – 2014. – Vol. 14, N 1. – P. 38–42.
29. Bennett, C. Intersecting guidelines: Administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer / C. Bennett [et al.] // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22. – P. 1–4.
30. Besarab, A. Anemia in renal disease // *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* ed. by R.W. Schrier. – Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2007. – P. 2406–2430.

31. Bhagwat, S. Synthesis and structure of the platelet aggregation factor thromboxane A<sub>2</sub> / S. Bhagwat [et al.] // *Nature*. – 1985. – Vol. 315, N 6019. – P. 511–513.
32. Bierbaum, B. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty / B. Bierbaum [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1999. – Vol. 81. – P. 2–10.
33. Boccardo, P. Platelet dysfunction in renal failure / P. Boccardo, G. Remuzzi, M. Galbusera // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30, N 5. – P. 579–589.
34. Boelaert, J. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study / J. Boelaert [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1990. – Vol. 5, N 2. – P. 130–134.
35. Bourke, D. Estimating allowable hemodilution / D. Bourke, T. Smith // *Anesthesiology*. – 1974. – Vol. 41. – P. 609–612.
36. Boyle, J. Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease / J. Boyle, B. Johnston // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 409–412.
37. Brecher, M. A standardized method for calculating blood loss / M. Brecher, T. Monk, L. Goodnough // *Transfusion*. – 1997. – Vol. 37. – P. 1070–1074.
38. Brenner, B. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. Brenner, M. Cooper, D. Zeeuw // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 12. – P. 861–869.
39. Bright, R. Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine / R. Bright // *Guys. Hosp. Rep.* 1. – 1840. – Vol. 1. – P 1836.
40. Bucci, J. Hospitalizations for total hip arthroplasty after renal transplantation in the United States / J. Bucci, R. Oglesby, L. Agodoa, K. Abbott // *Am. J. Transplant.* – 2002. – Vol. 2, N 10. – P. 999–1004.
41. Campbell, M.J. Medical statistics: a textbook for the health sciences / M.J. Campbell, D. Machin, S.J. Walters. – 4<sup>th</sup> ed. – John Wiley & Sons, Ltd., 2007. – 331 p.

42. Canavese, C. Reduced response of uraemic bleeding time to repeated doses of desmopressin / C. Canavese [et al.] // *Lancet*. – 1985. – Vol. 1. – P. 867–868.
43. Cantin, B. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study) / B. Cantin, J. Despre's, B. Lamarche // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89, N 6. – P. 662–666.
44. Capodanno, D. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms / D. Capodanno, J.L. Ferreira, D.J. Angiolillo // *J. Thrombosis Haemostasis*. – 2013. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 316–329.
45. Castro, A. How can we advance in renal replacement therapy techniques? / A. Castro [et al.] // *Nefrología*. – 2019. – Vol. 39, N 4. – P. 372–378.
46. Cetin, O. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation / O. Cetin [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 65, N 2. – P. 97–102.
47. Charytan, D. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease / D. Charytan, R. Kuntz // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, N 11. – P. 2021–2030.
48. Cheung, K. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease / K. Cheung, B. Bouchard, M. Cushman // *Thrombosis Res.* – 2018. – Vol. 170. – P. 10–19.
49. Chu, A. Tissue factor mediates inflammation / A. Chu // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 440, N 2. – P. 123–132.
50. Cotes, P. An immunological cross-reactant of erythropoietin in serum which may invalidate EPO radioimmunoassay / P. Cotes, R. Tam, P. Reed, M. Hellebostad // *Br. J. Haematol.* – 1989. – Vol. 73. – P. 265–268.
51. Couser, W. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, N 12. – P. 1258–1270.
52. De la Garza Ramos R. Postoperative morbidity and mortality after elective anterior cervical fusion in patients with chronic and end-stage renal disease / R. De la Garza Ramos, A. Jain, J. Nakhla // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 95. – P. 480–485.

53. Desborough, M. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion / M. Desborough, K. Oakland, C. Brierley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7, N 7.
54. Dong, C. Damage Control Orthopedics Management as Vital Procedure in Elderly Patients with Femoral Neck Fractures Complicated with Chronic Renal Failure: A Retrospective Cohort Study / C. Dong [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 5. – P. 1549–1506.
55. Dubin, R. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multiethnic study of atherosclerosis / R. Dubin [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 3.
56. Ellis, M. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement / M. Ellis [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2001. – Vol. 13, N 7. – P. 509–513.
57. Erslev, A. Humoral regulation of red cell production / A. Erslev // *Blood.* – 1953. – Vol. 8. – P. 349–357.
58. Eschbach, J. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial / J. Eschbach [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 73–78.
59. Fellstrom, B. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis / B. Fellstrom, A. Jardine, R. Schmieder // *Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 14. – P. 1395–1407.
60. Fernandez, F. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions / F. Fernandez [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1985. – Vol. 59. – P. 139–148.
61. Ferraris, V. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines / V. Ferraris [et al.] // *Ann. Thoracic Surg.* – 2011. – Vol. 91, N 3. – P. 944–982.

62. Fulcher, C. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V / C. Fulcher, J. Gardiner, J. Griffin, T. Zimmerman // *Blood*. – 1984. – Vol. 63, N 2. – P. 486–489.
63. Furie, B. Mechanisms of thrombus formation / B. Furie // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 9. – P. 938–949.
64. Furman, E. Specific therapy in water, electrolyte and blood-volume replacement during pediatric surgery / E. Furman [et al.] // *Anesthesiology*. – 1975. – Vol. 42, N 2. – P. 187–193.
65. Gäckler, A. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease / A. Gäckler [et al.] // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, N 2. – P. 212–237.
66. Geet, C. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients / C. Geet [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1989. – Vol. 61. – P. 117–121.
67. Goodnough, L. Risks, options, and informed consent for blood transfusion in elective surgery / L. Goodnough, J. Shuck // *Am. J. Surg.* – 1990. – Vol. 159. – P. 602–9.
68. Gordon, L. Studies in regional heparinization II. Artificial-kidney hemodialysis without systemic heparinization; preliminary report of a method using simultaneous infusion of heparin and protamine / L. Gordon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1956. – Vol. 255. – P. 1063–1066.
69. Gross, J. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution / J. Gross // *Anesthesiology*. – 1983. – Vol. 58. – P. 277–280.
70. Grosser, T. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities / T. Grosser, S. Fries, G. Fitzgerald // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, N 1. – P. 4–15.
71. Group KDIGO KCW KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Supp.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–150.
72. Harker, L. Pharmacology of platelet inhibitors / L. Harker, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 8. – P. 21–32.

73. Hedges, S. Authors' response to "Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations" / S. Hedges [et al.] // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 3.
74. Hedges, S. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding / S. Hedges, S. Dehoney, J. Hooper [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, N 3. – P. 138–153.
75. Hedner, U. Tissue factor and factor VIIa as therapeutic targets in disorders of hemostasis / U. Hedner, M. Ezban // *Annu. Rev. Med.* – 2008. – Vol. 59. – P. 29–41.
76. Herbelin, A. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha / A. Herbelin [et al.] // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37. – P. 116–125.
77. Holden, R. Major bleeding in hemodialysis patients / R. Holden [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 105–110.
78. Holtkotter O. Integrin alpha 2-deficient mice develop normally, are fertile, but display partially defective platelet interaction with collagen / O. Holtkotter, B. Nieswandt, N. Smyth // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 13. – P. 10789–10794
79. Hrafnkelsdottir, T. Impaired endothelial release of tissue-type plasminogen activator in patients with chronic kidney disease and hypertension / T. Hrafnkelsdottir [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 300–304.
80. Huang, M. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study / M. Huang [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, N 5. – P. 014294.
81. Jalal, D. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease / D. Jalal, M. Chonchol, G. Targher // *Seminars Thrombosis Hemostasis.* – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 34–40.
82. Janson, P. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate / P. Janson, S. Jubelirer, M. Weinstein, D. Deykin // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303. – P. 1318–1322.
83. Jha, V. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9888. – P. 260–272.

84. Johansen, K. Systemic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents / K. Johansen, F. Finkelstein, D. Revicki // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 55. – P. 535.
85. Kaiser, C. The influence of chronic kidney disease on the duration of hospitalisation and transfusion rate after elective hip and knee arthroplasty / C. Kaiser [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019. – Vol. 51, N 1. – P. 147–153.
86. Karaeminogullari, O. Analysis of outcomes for surgically treated hip fractures in patients undergoing chronic hemodialysis / O. Karaeminogullari [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89, N 2. – P. 324–331.
87. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2006. – Suppl 3. – P. S11–S145.
88. Ker, K. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative metaanalysis / K. Ker, P. Edwards, P. Perel // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. 3054.
89. Kolev, K. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis / K. Kolev, R. Machovich // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89, N 4. – P. 610–621.
90. Kovesdy, C. How can erythropoietin-stimulating agent use be reduced in chronic dialysis patients? Can reduction of inflammation improve ESA dose response? / C. Kovesdy // *Semin. Dial.* – 2013. – Vol. 26, N 5. – P. 540–542.
91. Kozek-Langenecker, S. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology / Kozek-Langenecker S. [et al.] // *Eur. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 30, N 6. – P. 270–382.
92. Kwon, O. The Korean Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease Study Validates the Association of Hemoglobin and Erythropoiesis-Stimulating Agent Dose with Mortality in Hemodialysis Patients. Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease (CRC – ESRD) Investigators / O. Kwon [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 10. – P. 140241.

93. Lane, D. Directing thrombin / D. Lane, H. Philippou, J. Huntington // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 8. – P. 2605–2612.
94. Leino, K. The effect of desmopressin on blood loss in patients with rheumatoid arthritis undergoing hip arthroplasty / K. Leino, H. Palve, H. Tiusanen, T. Tuppurainen // *Acta Anaesth. Scand.* – 2010. – Vol. 54, N 7. – P.863–70.
95. Letts, M. The influence of desmopressin on blood loss during spinal fusion surgery in neuromuscular patients / M. Letts [et al.] // *Spine*. – 1998. – Vol. 23, N 4. – P. 475–8.
96. Li, W. Uncemented total hip arthroplasty in chronic hemodialysis patients / W. Li, C.H. Shih, S.W. Ueng [et al.] // *Acta Orthop.* – 2010. – Vol. 81, N 2. – P. 178–182.
97. Lieberman, J. Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure / J. Lieberman, M. Fuchs, S. Haas // *J. Arthroplasty*. – 1995. – Vol. 10, N 2. – P. 191.
98. Lieu, D. Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients / D. Lieu, I. Harris, J. Naylor, R. Mittal // *J. Orthop. Surg.* – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 393–398.
99. Lin, F. Cloning and expression of the human erythropoietin gene / F. Lin, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1985. – Vol. 82. – P. 7580–7584.
100. Lisander, B. Intraoperative autotransfusion is associated with modest reduction of allogeneic transfusion in prosthetic hip surgery / B. Lisander, I.Ivarsson, S. Jacobsson // *Acta Anaesth. Scand.* – 1998. – Vol. 42. – P. 707–712.
101. Liu, Y. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen / Y. Liu, R. Kosfeld, S. Marcum // *Lancet*. – 1984. – Vol. 2. – P. 887–890.
102. Livio, M. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure / M. Livio, P. Mannucci, G. Vigano // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 731–735.
103. Loftus, T. A patient blood management program in prosthetic joint arthroplasty decreases blood use and improves outcomes / T. Loftus [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2016. – Vol. 31. – P. 11–4.

104. Lošťák, J. Multivariate analysis of blood loss during primary total hip or knee arthroplast / J. Lošťák, J. Gallo, D. Mlčúchová // *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* – 2013. – Vol. 80, N 3. – P. 219–225.
105. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
106. Ludwig, S. Impact of simvastatin on hemostatic and fibrinolytic regulators in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* / S. Ludwig, S. Dharmalingam, S. Erickson-Nesmith // *Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 70, N 2. – P. 110–118.
107. Lutz, J. Haemostasis in chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association / J. Lutz [et al.] // *Eur. Renal Assoc.* – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 29–40.
108. Maïz, H. Anemia and end-stage renal disease in the developing world / H. Maïz, E. Abderrahim, K. Zouaghi // *Artif. Organs.* – 2002. – Vol. 26, N 9. – P. 760–764.
109. Małyszko, J. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis / J. Małyszko, J. Małyszko, M. Myliwiec // *Kidney Blood Press Res.* – 2004. – Vol. 27, N 2. – P. 71–77.
110. Mannucci, P. Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand disease / P. Mannucci [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1976. – Vol. 88. – P. 62.
111. Mannucci, P. Deamino-8-d-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia / P. Mannucci [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 308. – P. 8–12.
112. Mannucci, P. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of Bleeding Disorders: The First 20 Years. / P. Mannucci // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, N 7. – P. 2515–2521.
113. Markowitz, G. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin / G. Markowitz [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1997. – Vol. 48. – P. 34–40.
114. Matika, R. Hemodialysis patients have plasmatic hypercoagulability and decreased fibrinolytic vulnerability: role of carbon monoxide / R. Matika [et al.] //

ASAIO J. (American Society for Artificial Internal Organs). – 2014. – Vol. 60, N 6. – P. 716–721.

115. Matthews, D.E. Using and understanding medical statistics / D.E. Matthews, T.V. Farewell. – 4th ed. – S. Karger AG., 2007. – 322 p.

116. McCleery, M. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland / M. McCleery, W. Leach, T. Norwood // J. Bone. Joint Surg. Br. – 2010. – Vol. 92, N 11. – P. 1535.

117. McGonigle, R. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency / R. McGonigle, J. Wallin, R. Shaddock, J. Fisher // Kidney Int. – 1984. – Vol. 25. – P. 437–444.

118. Mercuriali, F. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy / F. Mercuriali, G. Inghilleri // Curr. Med. Res. Opin. – 1996. – Vol.13. – P. 465–478.

119. Meunier, A. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss / A. Meunier, A. Petersson, L. Good, G. Berlin // Vox Sang. – 2008. – Vol. 95. – P. 120–124.

120. Mezzano, D. Endothelial cell markers in chronic uremia: relationship with hemostatic defects and severity of renal failure / D. Mezzano [et al.] // Thrombosis Res. – 1997. – Vol. 88, N 6. – P. 465–472.

121. Miric, A. Can total knee arthroplasty be safely performed in patients with chronic renal disease? / A. Miric, M. Inacio, R. Namba // Acta Orthop. – 2014. – Vol. 85, N 1. – P. 71–78.

122. Miric, A. The effect of chronic kidney disease on total hip arthroplasty / A. Miric, M. Inacio, R. Namba // J. Arthroplasty. – 2014. – Vol. 29. – P. 1225–1230.

123. Molino, D. Coagulation disorders in uremia. / D. Molino, D. De Lucia, N.Gaspere De Santo // Semin. Nephrol. – 2006. – Vol. 26, N 1. – P.46–51.

124. Moncada, S. The L-arginine-nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, N 27. – P. 2002–2012.

125. Morrey, B. Dislocation / B. Morrey // Reconstructive surgery of the joints. – 2nd ed. – New York: Churchill-Livingstone. – 1996. – P. 1247–1260.

126. Mortberg, J. Increased fibrin formation and impaired fibrinolytic capacity in severe chronic kidney disease / J. Mortberg [et al.] // *Blood Coagulat. Fibrinol.* – 2016. – Vol. 27, N 4. – P. 401–407.
127. Murray, D. The use of the Oxford Hip and Knee Scores / D. Murray [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2007. – Vol. 89. – P. 1010–1014.
128. Nadler, S. Prediction of blood volume in normal human adults / S. Nadler, J. Hidalgo, T. Bloch // *Surgery.* – 1962. – Vol. 51, N 2. – P. 224–232.
129. Nagoya, S. Efficacy of cementless total hip arthroplasty in patients on long-term hemodialysis / S. Nagoya [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2005. – Vol. 20, N 1. – P. 66–71.
130. Newman, E. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty / E. Newman [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96. – P. 279–284.
131. Noris, M. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension / M. Noris, A. Benigni, P. Boccardo // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44, N 2. – P. 445–450.
132. O’Connell, K. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa / K. O’Connell [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 293–298.
133. Opatrny, K. Fibrinolysis in chronic renal failure, dialysis and renal transplantation / K. Opatrny, P. Zemanova, S. Opatrna, L. Vit // *Ann. Transplant.* – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 34–43.
134. Parker, M. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery / M. Parker, V. Livingstone, R. Clifton, A. McKee // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 3. CD001825
135. Pawlak, K. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment / K. Pawlak, J. Tankiewicz, M. Mysliwiec, D. Pawlak // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2009. – Vol. 20, N 7. – P. 590–594.

136. Peacock, J.L. Oxford Handbook of Medical Statistics / J.L. Peacock, P.J. Peacock. – Oxford University Press, 2011. – 517 p.
137. Perry, D. Antithrombin and its inherited deficiencies / Perry D // Blood Rev. – 1994. – Vol. 8, N 1. – P. 37–55.
138. Petrie, A. Medical statistics at a glance / A. Petrie, C. Sabin. – 3rd ed. Wiley Blackwell, 2009. – 181 p.
139. Pfeffer, M. TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M. Pfeffer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2019–2032.
140. Pierson, J. A blood-conservation algorithm to reduce blood transfusions after total hip and knee arthroplasty / J. Pierson, T. Hannon, D. Earles // J. Bone Joint Surg. (Am.) – 2004. – Vol. 86. – P. 1512–1518.
141. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 122, N 2. – P. 241–275.
142. Puvanesarajah, V. Complications and Mortality after Lumbar Spinal Fusion in Elderly Patients with Late Stage Renal Disease / V. Puvanesarajah [et al.] // Spine. – 2016. – Vol. 41, N 21 P. – 1298–1302.
143. Raines, E. PDGF and cardiovascular disease / E. Raines // Cytokine Growth Factor Rev. – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 237–254.
144. Rajagopalan, S. The effects of mild peri-operative hypothermia on blood loss and transfusion requirement / S. Rajagopalan, E. Mascha, J. Na // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 71–77.
145. Reategui, D. Outcomes of hip arthroplasty in patients with end-stage renal disease: a retrospective, controlled study / D. Reategui // Int. J. Adv. Joint Reconstr. – 2015. – Vol. 1. – P. 11–18.
146. Remuzzi, G. Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis / G. Remuzzi [et al.] // Nephron. – 1979. – Vol. 23. – P. 287–292.

147. Richman, J. Does neuraxial anaesthesia reduce intra-operative blood loss? A meta-analysis / J. Richman, A. Rowlingson, D. Maine // *J Anaesth.* – 2006. – Vol. 18, N 6. – P. 427–435.
148. Rossaint, R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition / R. Rossaint [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 100.
149. Sabovic, M. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / M. Sabovic, J. Lavre, B. Vujkovic // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1388–1391.
150. Sakalkale, D. Total hip arthroplasty in patients on longterm renal dialysis / D. Sakalkale, W. Hozack, R. Rothman // *J. Arthroplasty.* – 1999. – Vol. 14, N 5. – P. 571–575.
151. Salduz, A. Complications and midterm outcomes of hemiarthroplasty in hemodialysis patients / A. Salduz, [et al] // *Acta Ortop. Bras.* – 2017. – Vol. 25, N 5. – P. 220–223.
152. Salido, J. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors / J. Salido [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84. – P. 216–220.
153. Savage, B. Modulation of platelet function through adhesion receptors. A dual role for glycoprotein IIb-IIIa (integrin alpha IIb beta 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor / B. Savage, S. Shattil, Z. Ruggeri // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267, N 16. – P.11300–11306.
154. Schott, U. Desmopressin acetate does not reduce blood loss during total hip replacement in patients receiving dextran / U. Schott, C. Sollen, K. Axelsson, P. Rugarn, I. Allvin // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1995. – Vol. 39, N 5. – P. 592–598.
155. Schuett, K. Clot Structure: A Potent Mortality Risk Factor in Patients on Hemodialysis / K. Schuett [et al] // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, N 5. – P. 1622–1630.
156. Segarra, A. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients:

biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis.  
/ A. Segarra, [et al] // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol.12, N 6. – P.1255–63.

157. Serna, G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature // J. Fam. Pract. – 1994. – Vol. 39, N 5. – P. 468–477.

158. Sharma, S. Impaired thrombolysis: a novel cardiovascular risk factor in end-stage renal disease / S. Sharma [et al] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, N 5. – P. 354–363.

159. Shashar, M. Thrombosis in the uremic milieu-emerging role of "thrombolome" / M. Shashar, J. Francis, V. Chitalia // Sem. Dialysis. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 198–205

160. Shemin, D. Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure / D. Shemin, M. Elnour, B. Amarantes // Am. J. Med. – 1990. – Vol. 89. – P. 436–440.

161. Shortt, J. Assessment of the urgency and deferability of transfusion to inform emergency blood planning and triage: The Bloodhound prospective audit of red blood cell use / J. Shortt [et al.] // Transfusion. – 2009. – Vol. 49. – P. 296.

162. Shrader, M. Total Hip Arthroplasty in Patients with Renal Failure. A Comparison between Transplant and Dialysis Patients / M. Shrader, S. David, P. Javad, T. McCarthy // Arthroplasty. – 2006. – Vol. 21, N 3. – P. 324–329.

163. Singh, A. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A. Singh [et al] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2085–2098.

164. Sloand, E. Effect on platelet function of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis / E. Sloand, M. Bern, A. Kaldany // Thromb. Res. – 1986. – Vol. 44. – P. 419–425.

165. Sloand, J. Beneficial effect of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia / J. Sloand, M. Schiff // Am. J. Kidney Dis.– 1995. – Vol. - 26. – P. 22–26.

166. Song, K. Analysis of Factors Associated with Death in Maintenance Hemodialysis Patients: A Multicenter Study in China / K. Song [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2017. – Vol. 130, N 8. – P. 885–891.
167. Sunday, J. Complications of joint arthroplasty in patients with end-stage renal disease on hemodialysis / J. Sunday, J. Guille, J. Torg // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2002. – Vol. 397. – P. 350–355.
168. Tan, T. Chronic Kidney Disease Linearly Predicts Outcomes after Elective Total Joint Arthroplasty / T. Tan [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2016. – Vol. 31. – P. 175–179.
169. Theroux, M. A study of desmopressin and blood loss during spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a randomized, controlled, double-blinded study / M. Theroux, D. Corddry [et al.] // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 87, N 2. – P. 260–7.
170. Thijs, A. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study / A. Thijs [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2008. – Vol. 70, N 4. – P. 325–331.
171. Tomura, S. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment / S. Tomura [et al.] // *Thromb. Res.* – 1991. – Vol. 64, N 1. – P. 81–90.
172. Tosun, B. Operative treatment of hip fractures in patients receiving hemodialysis / B. Tosun, H. Atmaca, U. Gok // *Musculoskelet. Surg.* – 2010. – Vol. 94, N 2. – P. 71–75.
173. Undas, A. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: relation to cardiovascular mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European / A. Undas, M. Kolarz, G. Kopec, W. Tracz // Dialysis Transplant Assoc.* – 2008. – Vol. 23, N 6. – P. 2010–2015.
174. Urquhart, D. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review / D. Urquhart [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1216–1222.
175. Verstraete, M. Double blind evaluation of the haemostatic effect of adrenochrome monosemicarbazone, conjugated oestrogens and epsilonaminocaproic

acid after adenotonsillectomy / M. Verstraete, J. Vermynen, J. Tyberghein // *Acta Haematol.* – 1968. – Vol. 40. – P. 154–161.

176. Vigano, G. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding / G. Vigano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1991. – Vol. 18. – P. 44–49.

177. Vigano, G. Dose effect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia / G. Vigano, F. Gaspari, M. Locatelli // *Kidney Int.* – 1988. – Vol. 34. – P. 853–858.

178. Vigano, G. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the bleeding time in uremia / G. Vigano [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 1989. – Vol. 31. – P. 32–35.

179. Vinhas, J. Treatment of anaemia with erythropoiesis–stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis / J. Vinhas [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 121, N 3-4. – P. 95–101.

- Ward, C. A computer nomogram for blood loss replacement / C. Ward, E. Meathe, J. Benumof, F. Trousdale // *Anesthesiology.* – 1980. – Vol. 53. – P. S126.

180. Wasse, H. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end–stage renal disease patients / H. Wasse, D. Gillen, A. Ball // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, N 4. – P. 1455–1461.

181. Winearls, C. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis / C. Winearls [et al.] // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – P. 1175–1178.

182. Wolfe, R. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant / R. Wolfe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1725–1730.

183. World Kidney Day: Chronic Kidney Disease. 2015; <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>

184. Yongqing, Y. Prevalence and risk factors for perioperative complications of CKD patients undergoing elective hip surgery / Y. Yongqing [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2019. – Vol. 14. – P. 82.

185. Zohar, E. A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement / E. Zohar [et al.] // *Transfusion.* – 2001. – Vol. 41, N 10. – P. 1285–1289.

186. Zupan, I. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients / I. Zupan [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, N 4. – P. 746–751.