

Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов

Лилия Сергеевна Головки*, Андрей Владимирович Сафроненко,
Елена Владимировна Ганцгорн, Наталья Владимировна Сухорукова,
Юрий Степанович Макляков

Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Цель. Оценка динамики параметров коагуляционного гемостаза и влияния его исходных показателей на развитие послеоперационных тромбгеморрагических осложнений среди пациентов мужского и женского пола, подвергшихся эндопротезированию крупных суставов и получавших совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

Методы. Посредством ретроспективного анализа историй болезни пациентов ($n=253$) с выполненным эндопротезированием были выделены две группы по временному интервалу между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапией. Первая группа (57,31%) — $n=145$ (112 женщин и 33 мужчины), временной интервал ≤ 17 ч, вторая группа (42,68%) — $n=108$ (78 женщин и 30 мужчин), временной интервал 18–24 ч. У больных анализировали динамику показателей гемостазиограммы и оценивали влияние их исходного значения на риск развития послеоперационных тромбозов или кровотечений.

Результаты. Тромбгеморрагические осложнения зарегистрированы у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в первой группе. Тромбозы в первой группе развились в схемах с транексамовой кислотой ($p=0,038$), и их частота была в 2,2 раза выше, чем во второй группе ($p=0,023$). В первой группе у женщин риск тромбозов повышал исходно низкий уровень международного нормализованного отношения (относительный риск 13,333, $p=0,00032$) и активированного частичного тромбопластинового времени (относительный риск 5,8, $p=0,037$). Риск кровотечений в первой группе среди мужчин и женщин увеличивался при повышенном дооперационном уровне активированного частичного тромбопластинового времени (относительный риск 18, $p=0,0012$ и относительный риск 28, $p=0,00022$ соответственно), а отдельно для женщин — при сниженном содержании фибриногена (относительный риск 23,25, $p=0,00065$) и тромбоцитов (относительный риск 10,2, $p=0,038$).

Вывод. Для минимизации риска развития тромбозов и кровотечений после эндопротезирования, особенно у пациентов с исходными отклонениями гемостазиологических показателей от нормы и, в частности, при использовании транексамовой кислоты как гемостатика, рекомендовано соблюдать временной интервал между гемостатической и антикоагулянтной фармакотерапией не менее 18 ч.

Ключевые слова: тромбоз, кровотечение, эндопротезирование, коагулограмма, временной интервал, антикоагулянты, гемостатические средства.

Для цитирования: Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. и др. Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.

Complex analysis of coagulation tests in patients undergoing the combination of hemostatic and antithrombotic therapy following large joint arthroplasty

L.S. Golovko, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, N.V. Sukhorukova, Y.S. Maklyakov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To assess the dynamics of coagulation parameters and the influence of its initial values on the development of postoperative thrombohemorrhagic complications in male and female patients undergoing large joint arthroplasty and received combination hemostatic and anticoagulant therapy.

Methods. A retrospective analysis of the medical records ($n=253$) of patients with arthroplasty, were divided into two groups based on the time differences between prescription of hemostatic and anticoagulation therapy. The first group includes 145 patients (57.31%, 112 women and 33 men) with time differences ≤ 17 h, and the second group includes 108 patients (42.68%, 78 women and 30 men) with time differences 18–24 h. The dynamics of coagulation test results were analyzed, and the influence of its initial value on the risk of postoperative thrombosis or bleeding was assessed.

Results. Thrombohemorrhagic complications were recorded in 27 (10.67%) patients, of which 22 (81.48%) were observed in group 1. In the first group, thrombosis developed in regimens with tranexamic acid ($p=0.038$) with 2.2 times higher incidence than in group 2 ($p=0.023$). The risk of thrombosis of women in the group 1 was increased by an initially low level of international normalized ratio [relative risk (RR) 13.333, $p=0.00032$] and activated partial thromboplastin time (RR=5.8, $p=0.037$). The risk of bleeding in group 1 increased by an increasing preoperative level of activated partial thromboplastin time (RR=18, $p=0.0012$ and RR=28, $p=0.00022$, respectively) for all patients and by a decreasing fibrinogen level (RR=23.25, $p=0.00065$) and platelets count (RR=10.2, $p=0.038$) for women.

Conclusion. To minimize the risks of thrombosis and bleeding after arthroplasty, especially in patients with initial deviations of hemostasis parameters from the norm, and, in particular, when using tranexamic acid as a hemostatic agent, it is recommended to observe the time interval between hemostatic and anticoagulant pharmacotherapy for at least 18 hours.

Keywords: thrombosis, bleeding, endoprosthetics, coagulogram, time interval, anticoagulants, hemostatic agents.

For citation: Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. et al. Complex analysis of coagulation tests in patients undergoing the combination of hemostatic and antithrombotic therapy following large joint arthroplasty. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.

Актуальность. В настоящее время как в зарубежных странах, так и в России отмечают рост количества операций по тотальному эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов. К примеру, в Австрии, с 2009 г. зарегистрирован рост числа операций по замене тазобедренного сустава на 14%, коленного сустава — на 13%, в 2015 г. их общее количество достигло 18 тыс. и 17 тыс. соответственно [1]. В 2014 г. в США было проведено около 300 тыс. артропластик тазобедренного сустава. Ожидают, что к 2030 г. число таких операций на тазобедренном суставе достигнет 4,4 млн [2], а на коленном — 3,5 млн [3]. Подобную тенденцию можно отметить и в России. Так, в 2012 г. было проведено 72 тыс. эндопротезирований крупных суставов нижних конечностей, а в 2014 г. — уже 100 тыс. [4].

Среди возможных послеоперационных осложнений следует отметить нестабильность компонентов эндопротеза, развивающуюся в 25–60% случаев в первые годы после операции; инфекционные осложнения, встречающиеся в 3–4% случаев по данным зарубежных

авторов, а по данным российской медицинской статистики — у 5–6% больных [5].

Отдельного внимания заслуживают тромботические осложнения: тромбоз глубоких вен голени развивается в 4,3–60% случаев, проксимальный тромбоз — в 18–36%, а тромбоэмболия лёгочной артерии — в 0,9–28% случаев, причём в 0,1–2% из них приводит к летальному исходу [6, 7]. Для профилактики тромботических состояний широко применяют антикоагулянты [8].

Кроме этого, тотальное эндопротезирование крупных суставов может осложниться кровотечениями различной степени тяжести, причём объём кровопотери может достигать 20–40% объёма циркулирующей крови. Для фармакологической коррекции геморрагических осложнений пациенту показано назначение гемостатических лекарственных средств (ЛС) [9].

Вопросы взаимодействия ЛС традиционно остаются наиболее сложными и дискуссионными проблемами фармакологии. Случаи применения гемостатических и антикоагулянтных ЛС, учитывая разнонаправленность их основ-

ного действия, — яркий тому пример. В свете этого при необходимости фармакотерапии с использованием данных групп ЛС крайне важно учитывать многие факторы.

Во-первых, это особенности фармакокинетики применяемых ЛС и, в частности, важнейшие её параметры — период полувыведения и связанная с ним продолжительность действия. Не менее значимые факторы — индивидуальные особенности пациентов: фоновые показатели коагулограммы, хронические заболевания (например, наличие почечной патологии, так как выведение обеих групп ЛС осуществляется в основном через почки [6, 10]) и др.

Особого внимания в данном аспекте заслуживает транексамовая кислота и её взаимодействие с различными антикоагулянтными ЛС, так как среди гемостатических ЛС именно её назначают наиболее часто [11, 12]. Необходимо отметить, что её антифибринолитическая активность, в соответствии с данными регистра ЛС, может сохраняться в разных тканях в течение 17 ч [13].

В современном научном сообществе вопросу сочетанного применения антифибринолитической и антикоагуляционной терапии уделено недостаточно внимания. В некоторых работах демонстрируется эффективность применяемой терапии, но не раскрывается её безопасность [14]. В другой работе, раскрывающей аспекты совместного применения ЛС, частота послеоперационных осложнений была выше в группе, получавшей транексамовую кислоту. Несмотря на то обстоятельство, что разница в частоте осложнений между группами не была значимой, авторы указывают на некоторые ограничения в их работе [15].

Часть исследователей сообщают, что совместная терапия гемостатиками и антикоагулянтами не несёт повышенного риска тромбогеморрагических осложнений [16, 17]. Тем не менее, отсутствие в российских клинических рекомендациях указаний по тактике ведения подобных пациентов [18, 19] и недостаточное раскрытие этой темы в научном сообществе обуславливает потребность в дальнейшем рассмотрении аспектов сочетанного применения гемостатической и антикоагулянтной терапии.

Недостаточный учёт особенностей взаимодействия ЛС гемостатического и антикоагулянтного профилей активности, а также факторов, влияющих на это взаимодействие, может, с одной стороны, обусловить недостаточную фармакологическую эффективность проводимой терапии, а с другой — привести к развитию таких угрожающих жизни нежела-

тельных эффектов, как тромбозы и кровотечения. Для выявления состояний высокого риска развития тромботических и геморрагических осложнений, безусловно, большое значение имеет динамический мониторинг гемостазиологических показателей.

Цель исследования — оценка динамики параметров коагуляционного гемостаза и влияния его исходных показателей на развитие послеоперационных тромбогеморрагических осложнений у пациентов мужского и женского пола, подвергшихся эндопротезированию крупных суставов и получавших совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на основе ретроспективного анализа 253 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета в период 2017–2019 гг. В исследование были включены пациенты, подвергшиеся операции по замене коленного или тазобедренного сустава и получавшие совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

В большинстве случаев гемостатик назначали однократно. В случае использования двух ЛС гемостатического профиля активности первый применяли интраоперационно, а второй назначали в течение первых суток после операции. Антикоагулянтную терапию начинали на следующее утро после операции и продолжали весь срок до окончания стационарного лечения. В качестве первого антикоагулянта большинству пациентов назначали либо низкомолекулярный, либо нефракционированный гепарин, а, начиная с 4–5-х суток после операции, части пациентов назначали новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат, ривароксабан).

В ходе исследования было выделено две группы по временному интервалу (ВИ) между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапии. Первую группу составили 145 пациентов с ВИ ≤ 17 ч: женщин 112 (77,24%), средний возраст $64,32 \pm 10,22$ года; мужчин 33 (22,76%), средний возраст $63,35 \pm 9,21$ года. Во вторую группу были включены 108 больных с ВИ 18–24 ч: 78 (72,22%) женщин, средний возраст $66,36 \pm 10,43$ года; 30 (27,78%) мужчин, средний возраст $62 \pm 13,34$ года. Сроки госпитализации в первой группе у мужчин составили $11,87 \pm 4,13$ сут, у женщин — $11,37 \pm 3,88$ сут. Длительность нахождения пациентов в стационаре во второй группе у мужчин и женщин составила $11,63 \pm 2,71$ и $11,55 \pm 3,1$ сут соответственно.

Таблица 1. Динамика показателей коагулограммы у женщин первой группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	88 (78,57)	90 (80,36)	95 (84,82)	72 (64,29)	52 (46,43)
	<N	10 (89,3)	0	13 (11,61)	7 (6,25)	4 (3,57)
	>N	14 (12,5)	22 (19,64)	4 (3,57)	33 (29,46)	56 (50)
	M±m	245,33±55,06	1,08±0,11	26,12±4,21	14,55±1,88	4,28±1,19
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	232 (210-267)	1,05 (1-1,18)	25,5 (23-29,2)	14 (12,7-15,49)	4,2 (3,5-5,3)
1-е сутки после операции	N	70 (62,5)	43 (38,39)	80 (71,43)	75 (66,96)	40 (35,71)
	<N	41 (36,61)	0	26 (23,21)	6 (5,36)	3 (2,68)
	>N	1 (0,89)	69 (61,61)	6 (5,36)	31 (27,68)	69 (61,61)
	M±m	187,11±58,01	1,22±0,13* (p=0,001)	26,85±8,56	6,59±1,54* (p=0,001)	4,52±1,07
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	185 (164-210)	1,22 (1,14-1,29)	25 (23-27,2)	13,9 (13-16)	4,4 (3,5-5,3)
2-е сутки после операции	N	75 (66,96)	23 (20,54)	75 (66,96)	17 (15,18)	6 (5,36)
	<N	36 (32,14)	0	1 (0,9)	0	3 (2,68)
	>N	1 (0,9)	89 (79,46)	36 (32,14)	95 (84,82)	103 (91,96)
	M±m	204,65±62,09* (p=0,002)	1,6±0,16* (p=0,006)	33,79±7,9* (p=0,002)	17,069±3,12* (p=0,003)	6,5±1,51* (p=0,008)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	203 (169-229)	1,3 (1,22-1,39)	32,6 (30,6-36,3)	16,8 (16,15-18)	6,75 (5,5-7,36)
При выписке	N	89 (79,47)	36 (32,14)	85 (75,89)	37 (33,03)	3 (2,68)
	<N	4 (3,57)	0	0	3 (2,68)	0
	>N	1 (0,9)	89 (79,46)	36 (32,14)	95 (84,82)	103 (91,96)
	M±m	247,52±86,6	1,31±0,34* (p=0,006)	34,33±11,34* (p=0,002)	16,78±3,43* (p=0,003)	6,83±1,78* (p=0,002)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	233 (188-289)	1,24 (1,09-1,42)	32,2 (27,4-35,3)	16 (14,6-17,9)	6,85 (5,9-7,6)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

Исследование коагуляционного гемостаза включало анализ следующих параметров:

- 1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- 2) протромбиновое время (ПВ);
- 3) концентрация фибриногена (Фг);
- 4) международное нормализованное отношение (МНО);
- 5) количество тромбоцитов (Тц).

Референсные значения (норма): АЧТВ 22,5–35,5 с, ПВ 11–15 с, Фг — 2,7–4,013 г/л, МНО 0,82–1,11 усл.ед., Тц 180–320×10⁹.

Мониторинг соответствующих показателей проводили до операции, на 1-е и 2-е сутки после операции и при выписке.

Исследуемые группы пациентов были однородны и сравнимы по количеству больных

и их возрасту: M₁±m₁ 64,099±9,959, M₂±m₂ 65,155±11,351 (p=0,542). По исходным гемостазиологическим показателям статистически значимых различий также не было, что подтверждают данные, представленные в табл. 1–4, где в строках «До операции» приведены средние значения, стандартное отклонение и медиана по анализируемым параметрам коагулограммы пациентов обеих групп.

Полученные в ходе ретроспективного исследования данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета программы MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Предварительно перед проведением статистического анализа полученные данные проверяли на нормальность распределения

Таблица 2. Динамика показателей коагулограммы у женщин второй группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	56 (71,79)	63 (80,77)	58 (74,36)	48 (61,54)	24 (30,77)
	<N	9 (11,54)	0	11 (14,1)	7 (8,97)	11 (14,1)
	>N	13 (16,67)	15 (19,23)	9 (11,54)	23 (29,49)	43 (55,13)
	M±m	245,21±58,21	1,11±0,19	28,83±6,59# (p=0,011)	14,83±3,3	4,06±1,01
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	240 (210-276)	1,08 (1-1,18)	27,9 (24-31,8)	13,6 (12-15,3)	4,2 (3,55-5,1)
1-е сутки после операции	N	50 (64,1)	33 (42,31)	58 (74,36)	63 (80,77)	41 (52,56)
	<N	28 (35,89)	0	13 (16,67)	2 (2,56)	6 (7,69)
	>N	0	45 (57,69)	7 (8,97)	13 (16,67)	31 (39,75)
	M±m	191,32±53,78	1,21±0,13* (p=0,005)	26,69±5,85	16,64±2,13	4,06±1,01# (p=0,044)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	187 (168-217)	1,23 (1,13-1,3)	25 (23-28,5)	13,6 (12,1-14,3)	4 (3,5-4,55)
2-е сутки после операции	N	52 (66,67)	33 (42,31)	46 (58,97)	19 (24,36)	6 (7,69)
	<N	26 (33,33)	0	0	0	0
	>N	0	45 (57,69)	32 (41,03)	59 (75,64)	72 (92,31)
	M±m	197,12±49,61* (p=0,008)	1,32±0,41* (p=0,012)	35,15±11,51* (p=0,006)	17,25±4,5* (p=0,018)	5,88±1,96# (p=0,045)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	192,5 (172-222)	1,22 (1,14-1,33)	33,2 (26,25-41)	15,95 (15,05-18,1)	5,5 (4,6-6,4)
При выписке	N	54 (69,23)	39 (50)	52 (66,67)	30 (38,46)	0
	<N	11 (14,1)	0	0	0	4 (5,13)
	>N	13 (16,67)	39 (50)	26 (33,33)	48 (61,54)	74 (94,87)
	M±m	260,81±99,02	1,22±0,18*# (*p=0,014, #p=0,041)	32,75±6,23* (p=0,009)	16,17±2,16* (p=0,046)	6,93±2,09* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	254 (189-298)	1,2 (1,09-1,32)	30,7 (28,05-38)	15,95 (14,55-18)	7,1 (5,89-7,89)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); #статистически значимые различия в первой группе по сравнению со второй группой по соответствующим показателям (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей рассчитывали относительные и средние величины (среднее арифметическое, медиана), стандартное отклонение, межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля). Для оценки влияния показателей использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для показателей, продемонстрировавших свою значимость в развитии тромботических и геморрагических осложнений, рассчитывали относительный риск (ОР) и границы доверительного интервала (ДИ). Влияние факторов риска рассматривали отдельно для тромбозов и кровотечений в первой и второй группах,

для пациентов мужского и женского пола. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование включало несколько этапов.

На первом этапе изучаемые нами показатели гемостазиограммы оценивали в соответствии с их принадлежностью к одной из подгрупп значений: норма (референсные значения), выше нормы и ниже нормы.

Средние значения соответствующих параметров коагулограммы среди женщин в первой и второй группах и среди мужчин в первой и второй группах в разные дни стационарного лечения представлены в табл. 1-4 соответствен-

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы у мужчин первой группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	26 (78,79)	26 (78,79)	32 (96,97)	20 (60,61)	17 (51,52)
	<N	7 (21,21)	0	1 (3,03)	3 (9,09)	2 (6,06)
	>N	0	7 (21,21)	0	10 (30,3)	14 (42,42)
	M±m	234,45±48,03	1,09±0,12	27,76±4,02	14,53± 2,19	4,24±1,46
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	246 (205-260,5)	1,13 (1,01-1,2)	27,45 (26-32)	14 (13-16)	3,8 (3,1-4,77)
1-е сутки после операции	N	18	19 (57,58)	24 (72,73)	24 (72,73)	23 (69,7)
	<N	15	0	3 (9,09)	0	0
	>N	0	14 (42,42)	6 (18,18)	9 (27,27)	10 (30,3)
	M±m	180,65±40,35	1,19±0,19	28,41±5,64	15,98±2,52	4,43±1,59
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	184 (167-210)	1,18 (1,11-1,27)	27,5 (24-32,5)	13,5 (12,2-15,75)	3,85 (3,6-4,5)
2-е сутки после операции	N	19 (57,58)	0	26 (78,79)	0	0
	<N	14 (42,42)	0	0	0	0
	>N	0	33 (100)	7 (21,21)	33 (100)	33 (100)
	M±m	181,68±41,59* (p=0,002)	1,41±0,15* (p=0,002)	32,8±4,72* (p=0,001)	18,6±1,93* (p=0,006)	5,52±0,8* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	183 (161-209)	1,4 (1,3-1,53)	33,4 (29-35)	18,25 (17-20,5)	5,41 (5,2-5,95)
При выписке	N	22 (66,67)	13 (39,39)	23 (69,7)	16 (48,48)	0
	<N	4 (12,12)	0	3 (9,09)	0	3 (9,09)
	>N	7 (21,21)	20 (60,61)	7 (21,21)	17 (51,52)	30 (90,91)
	M±m	250,92±85,61	1,25±0,22* (p=0,01)	32,04±7,09* (p=0,03)	16,71±2,79* (p=0,01)	6,84±1,78* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	243 (185-302)	1,29 (1,06-1,37)	31,5 (27,1-34,5)	16,7 (14,2-19)	6,8 (6,4-7,54)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

но. Данные в табл. 1–4 представлены в виде: n (%) — абсолютное число; а (%) — относительное число больных с соответствующими показателями коагулограммы в пределах нормы (N), ниже нормы (<N) и выше нормы (>N). Также рассчитывали среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля).

Таким образом, как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, среди женщин первой и второй групп были выявлены статистически значимые внутригрупповые различия в тромбоцитарном звене гемостаза после операции. Кроме этого, зафиксированы достоверные внутригрупповые изменения МНО на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, а также дополнительно отмечены межгрупповые изменения в этом показателе при выписке.

Обращал на себя внимание такой показатель, как АЧТВ: выявлены статистически достоверные различия внутри групп на 2-е сутки после операции и при выписке, а также межгрупповые различия при выписке. При оценке ПВ зарегистрированы достоверные изменения лишь при внутригрупповом сравнении: в первой группе на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, а во второй группе только на 2-е сутки после операции и при выписке. При анализе Фг зафиксировано, что в первой группе достоверные изменения произошли на 2-е сутки после операции и при выписке, в то время как во второй группе такие отличия зарегистрированы только при выписке. Однако следует заметить, что межгрупповые статистически значимые различия наблюдались на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке.

Таблица 4. Динамика показателей коагулограммы у мужчин второй группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	28 (93,33)	24 (80)	28 (93,33)	23 (76,67)	15 (50)
	<N	2 (6,67)	0	0	0	0
	>N	0	6 (20)	2 (6,67)	23,33)	15 (15)
	M±m	238,23±33,25	1,08±0,13	28,68±4,89	14,49±2,31	4,36±1,02
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	241 (223-262)	1,01 (0,97-1,1)	26 (24-31)	13,4 (12,15-15,4)	4,45 (3,63-5,01)
1-е сутки после операции	N	16	15 (50)	24 (80)	24 (80)	11 (36,67)
	<N	14	0	2 (6,67)	0	0
	>N	0	15 (50)	4 (13,33)	6 (20)	19 (63,33)
	M±m	180,98±44,91	1,49±1,01	28,9±5,71	26,13±15,72	4,75±1,25
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	178 (154-207)	1,15 (1,08-1,35)	27,5 (24-31)	13,8 (12,5-15)	4,2 (3,99-6,2)
2-е сутки после операции	N	15 (50)	4 (13,33)	23 (76,67)	4 (13,33)	4 (13,33)
	<N	15 (50)	0	0	0	0
	>N	0	26 (86,67)	7 (23,33)	26 (86,67)	26 (86,67)
	M±m	184,87±33,98* (p=0,001)	1,31±0,13* (p=0,001)	33,45±8,94	17,15±1,64*# (*p=0,007, #p=0,048)	6,42±1,52*# (*p=0,001, #p=0,049)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	184 (152-212)	1,33 (1,22-1,38)	32,05 (27,05-36,5)	17,1 (15,9-19)	6,8 (5,31-7,25)
При выписке	N	21 (70)	21 (70)	21 (70)	15 (50)	0
	<N	5 (16,67)	0	0	4 (13,33)	0
	>N	4 (13,33)	9 (30)	9 (30)	11 (36,67)	30 (100)
	M±m	256,08±105,05	1,27±0,6	33,15±4,04* (p=0,02)	15,25±2,57	8,05±1,72*# (*p=0,001, #p=0,044)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	237,5 (187-301)	1,02 (0,99-1,24)	34 (30,2-37,4)	14,15 (12,85-16,9)	7,89 (6,6-9,5)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); #статистически значимые различия в первой группе по сравнению со второй группой по соответствующим показателям (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

В соответствии с результатами, отражёнными в табл. 3 и 4, у мужчин обеих групп, как и у женщин, были внутригрупповые статистически значимые различия в количестве Тц после операции. В первой группе достоверные отличия в таких показателях, как МНО, АЧТВ и ПВ, зарегистрированы на 2-е сутки после операции и при выписке, в то время как во второй группе выявлены статистически достоверные различия в МНО и ПВ на 2-е сутки после операции, а по показателю АЧТВ — при выписке. Также были достоверные межгрупповые различия в ПВ на 2-е сутки после операции. Показатель Фг имел внутри- и межгрупповые достоверные различия на 2-е сутки после операции и при выписке.

Подобные различия свидетельствовали о влиянии ВИ между гемостатической и антикоагуляционной терапией на динамику гемостазиологических показателей в периоперационном периоде, причём более выраженном — у больных женского пола.

На рис. 1–5 представлена динамика усреднённых показателей соответствующих параметров коагулограммы у женщин и мужчин обеих групп.

При анализе показателей, иллюстрированных рис. 1–5, выявлено, что динамика АЧТВ (см. рис. 1) и Тц (см. рис. 5) как у мужчин, так и у женщин на всём периоде нахождения в стационаре оставалась в рамках нормы. Такой гемостазиологический показатель, как МНО



Рис. 1. Динамика активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Сплошной линией А обозначена динамика АЧТВ у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика АЧТВ у мужчин (n=63)

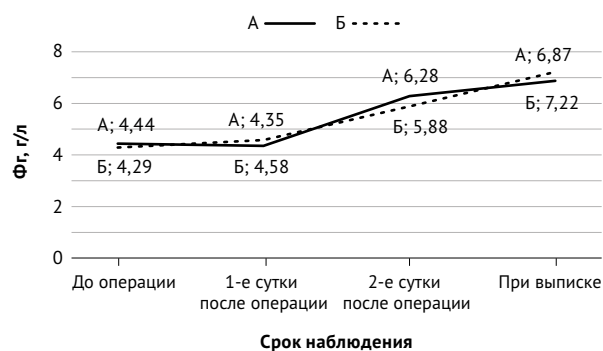


Рис. 2. Динамика фибриногена (Фг). Сплошной линией А обозначена динамика Фг у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика Фг у мужчин (n=63)

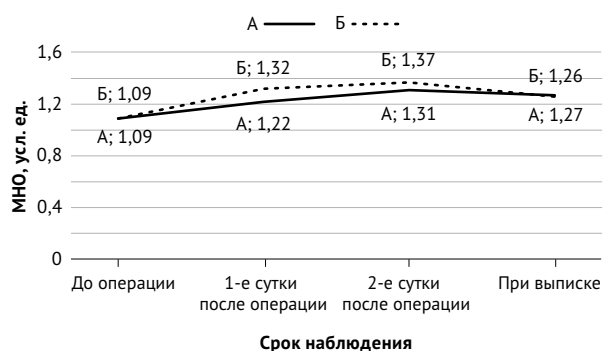


Рис. 3. Динамика международного нормализованного отношения (МНО). Сплошной линией А обозначена динамика МНО у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика МНО у мужчин (n=63)

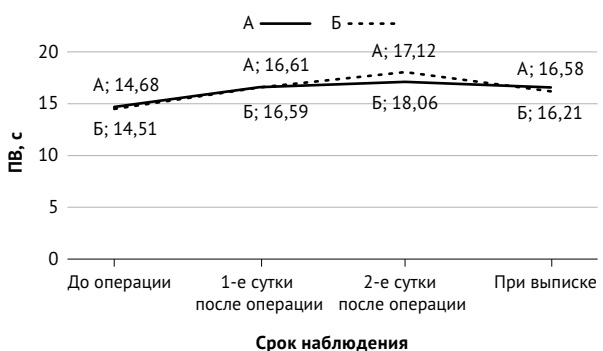


Рис. 4. Динамика протромбинового времени (ПВ). Сплошной линией А обозначена динамика ПВ у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика ПВ у мужчин (n=63)

(см. рис. 3), хоть и превышал референсные показатели на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, однако динамика его изменения стремилась к нормальным значениям. Что касается динамики ПВ (см. рис. 4), то ввиду значительного «выброса» в сосудистое русло тромбопластина, сопровождающего травматичные операции на костях, запускается «короткий» путь свёртывания крови, что отражается в укорочении ПВ. Полученное нами удлинение ПВ свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции по внешнему пути свёртывания крови. Тем не менее, ближе к выписке у пациентов появлялась тенденция к снижению ПВ, хотя его уровень не достигал референсных значений. Особое внимание на себя обращал Фг (см. рис. 2). У пациентов обоих полов происходило неуклонное увеличение концентрации Фг в крови на протяжении всего послеоперационного периода.

Данные, полученные нами в ходе анализа гемостазиологических показателей, свидетельствовали о том, что в первой группе среди

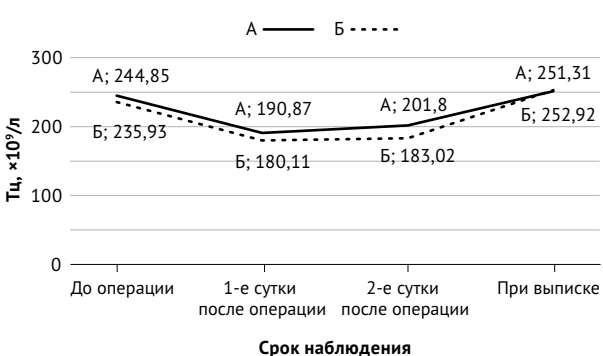


Рис. 5. Динамика тромбоцитов (Тц). Сплошной линией А обозначена динамика Тц у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика Тц у мужчин (n=63)

мужчин исходные нарушения зафиксированы у 23 (67,7% мужчин в первой группе) пациентов, а у женщин — в 85 (75,89%) случаях. Во второй группе у мужчин исходные отклонения в коагулограмме отмечены у 17 (56,67%) больных, среди женщин — у 63 (80,77%) пациентов. Между мужчинами первой и второй групп,

так же как и между женщинами первой и второй групп, статистически значимых различий по исходным отклонениям в коагулограмме не было. Сравнение показателей пациентов мужского и женского пола между собой мы не проводили по причине отсутствия таковой задачи исследования.

Таким образом, мы проанализировали тесты, характеризующие внутренний (АЧТВ) и внешний (ПВ, МНО) пути свёртывания, а также определяющие конечный этап свёртывания (Фг) крови. В результате можно заключить, что в целом по «длинному» пути свёртывания отклонений не было. Вследствие увеличения ПВ и МНО можно предположить, что по «короткому» пути свёртывания присутствовала тенденция к гипокоагуляции. Значительное увеличение количества Фг может свидетельствовать о неспецифическом воспалительном процессе в аспекте реакции организма на оперативное вмешательство, так как Фг — белок острой фазы воспаления [20].

На втором этапе работы была оценена частота развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде. Также были подробно рассмотрены схемы, на которых развились те или иные осложнения. В результате в первой группе было зафиксировано 22 (14,48%) осложнения — 6 (27,27%) у мужчин и 16 (72,73%) у женщин. При этом 11 (50%) случаев составили тромбозы: 2 (18,18%) у мужчин и 9 (81,82%) у женщин. Кровотечения были зарегистрированы также у 11 (50%) пациентов, однако гендерные различия были несколько менее выражены: 4 (36,36%) у мужчин и 7 (63,64%) у женщин.

Во второй группе было зафиксировано 5 (4,63%) осложнений, что в 4,5 раза меньше ($p=0,0098$), чем в первой группе. Следует отметить, что во второй группе зарегистрированы только тромбозы ($n=5$; 100%): 3 (60%) случая у женщин и 2 (40%) у мужчин. Если говорить о частоте осложнений среди мужчин и женщин в первой и второй группах в отдельности, то в первой группе у мужчин развилось 6 (18,18%) осложнений, у женщин — 16 (14,29%). Во второй группе среди мужчин осложнения зафиксированы в 2 (6,6%) случаях, у женщин — в 3 (3,8%). В целом частота венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) в первой группе была в 2,2 раза выше ($p=0,023$), чем во второй группе.

Что касается схем гемостатической и антикоагулянтной терапии, на которых развились осложнения, то в первой группе ($n=145$) тромбозы возникали на фоне сочетаний: «тра-

нексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=1$; 0,69%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + ривароксабан» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия» ($n=2$; 1,38%).

Во второй группе ($n=108$) тромбозы развивались на фоне следующих схем терапии: «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=1$; 0,93%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=1$; 0,93%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n=1$; 0,93%), «аprotинин + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=2$; 1,85%).

Кровотечения в первой группе ($n=145$) были зафиксированы при использовании таких комбинаций гемостатических и антикоагулянтных ЛС, как «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=1$; 0,69%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n=2$; 1,38%). Более подробно этот вопрос изложен нами в статье «Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами» [21].

Таким образом, из общего числа случаев ($n=27$) послеоперационных осложнений в обеих группах 18 (66,67%) из них развились в схемах с транексамовой кислотой. Причём все случаи ВТЭО, которые зарегистрированы в первой группе ($n=11$), где ВИ между использованием гемостатика и антикоагулянта был менее 18 ч, были ассоциированы с применением транексамовой кислоты ($p=0,038$). В данном аспекте, следует повторно обратить внимание на факт, приведённый ранее во введении, о сохранении антифибринолитической активности данного ЛС в тканях организма до 17 ч. [13]. Исходя из этого, в случае использования у пациентов транексамовой кислоты с последующим назначением антикоагулянтной терапии целесообразно соблюдать ВИ между этими ЛС не менее 18 ч.

В последующем была проанализирована частота исходных нарушений гемостазиологических показателей у пациентов с развившимися послеоперационными осложнениями. Так,

в первой группе среди мужчин показатели крови, отличные от нормы, были у всех 6 (100%) пациентов, среди женщин — у 13 (81,25%). Во второй группе нарушения коагулограммы отмечены только у 1 (50%) мужчины и 2 (66,67%) женщин.

На заключительном этапе исследования была проведена оценка отношения и разности риска развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от исходного (дооперационного) уровня гемостазиологических показателей, пола и группы пациентов по ВИ между гемостатической и антикоагулянтной терапией.

У пациентов первой группы мужского пола с состоявшимся тромбозом статистически значимых различий между исходными гемостазиологическими показателями и ВТЭО выявлено не было. У женщин первой группы, послеоперационный период которых осложнился тромбозом, статистически достоверные различия выявлены по следующим исходным гемостазиологическим показателям:

– по МНО — между пациентами со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,00032$) и между больными с показателями ниже и выше нормы ($p=0,00001$);

– по АЧТВ — между пациентами со значениями ниже референсных значений и без отклонений от нормы ($p=0,0037$);

– по показателю Фг — между пациентами со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,0062$).

Во второй группе у пациентов с развившимся тромбозом, как мужского, так и женского пола, статистически достоверной разницы между исходными показателями коагулограммы и ВТЭО зафиксировано не было.

В первой группе среди пациентов мужского пола с кровотечением в раннем послеоперационном периоде были отмечены различия по дооперационным значениям таких гемостазиологических показателей:

– АЧТВ ниже нормы и в норме ($p=0,039$), выше нормы и в норме ($p=0,012$);

– ПВ выше нормы и в норме ($p=0,042$).

Что касается больных женского пола первой группы с геморрагическими осложнениями, то у них зафиксированы различия по дооперационному уровню АЧТВ выше нормы и в норме ($p=0,00022$); исходный уровень Фг ниже нормы и в норме ($p=0,00065$) и ниже и выше нормы ($p=0,00001$); также отмечены значимые различия в уровне Тц до операции между пациентами с показателями ниже нормы и в норме ($p=0,038$).

Поскольку во второй группе, как среди пациентов мужского пола, так и женского, не было зафиксировано случаев кровотечений в раннем послеоперационном периоде, анализ влияния исходных показателей коагулограммы на развитие осложнений у этой категории больных проведён не был.

При анализе других дооперационных гемостазиологических показателей не было выявлено статистически значимой разницы у пациентов с состоявшимися тромбозами и кровотечениями в первой и второй группах, как среди мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$).

Для факторов, проявивших статистически значимое влияние на развитие тромбоза/кровотечения, с наличием вариации, был проведён анализ отношения и разности рисков.

При анализе уровня влияния показателей крови до операции на развитие тромбозов в первой группе среди больных женского пола было установлено, что низкий уровень МНО повышал риск ВТЭО в 13,333 раза ($OR=13,333$, $ДИ=4,49-39,591$), также показатель АЧТВ ниже референсных значений до операции продемонстрировал повышение риска ВТЭО в 5,8 раза ($OR=5,8$, $ДИ=1,357-24,796$). В первой группе у женщин исходное значение АЧТВ выше нормы повышало риск развития кровотечения в 28 раз ($OR=28$, $ДИ=3,426-228,831$), а низкий уровень Фг и Тц до операции повышал риск развития геморрагических осложнений в 23,25 раза ($OR=23,25$, $ДИ=3,117-173,423$) и 10,2 раза ($OR=10,2$, $ДИ=1,805-57,619$) соответственно.

Для пациентов первой группы мужского пола со статистической достоверностью было показано, что исходный уровень АЧТВ выше референсных значений повышал риск развития кровотечений в 18 раз ($OR=18$, $ДИ=2,679-120,922$).

Таким образом, полученные в ходе данного ретроспективного анализа данные позволяют заключить, что в случае исходно повышенного уровня АЧТВ у пациентов мужского пола следует соблюдать ВИ не менее 18 ч для профилактики кровотечений. В случае с пациентками женского пола целесообразно соблюдение ВИ не менее 18 ч при исходно низком уровне МНО и АЧТВ — для профилактики тромбозов, а при повышенном уровне АЧТВ и сниженном количестве Фг и Тц до операции — для профилактики кровотечений. При наличии обозначенных выше факторов повышения риска ВТЭО следует избегать назначения транексамовой кислоты в качестве гемостатического ЛС и соблюдать ВИ не менее 18 ч.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимые колебания в гемостазиограммах зарегистрированы по показателю фибриногена, проявившему неуклонную динамику роста на протяжении всего периода нахождения в стационаре у пациентов обоих полов и групп. Кроме этого, были зафиксированы превышающие референсные значения величины международного нормализованного отношения и протромбинового времени, однако с тенденцией к снижению в конце срока пребывания больных в стационаре.

2. Всего развилось 27 (10,67%) тромбгеморрагических осложнений, в первой группе — 22 (81,48%) осложнения (временной интервал ≤ 17 ч), во второй группе — 5 (18,52%) осложнения в форме тромбоза (временной интервал 18–24 ч). В первой группе все осложнения тромботического характера ($n=11$; 50%) были статистически значимо связаны с применением транексамовой кислоты, и их было в 2,2 раза больше, чем во второй группе.

3. Установлено, что на развитие тромбозов среди женщин в первой группе влиял исходно низкий уровень международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени. На развитие кровотечений в первой группе у мужчин влиял исходно повышенный уровень активированного частичного тромбопластинового времени, а у женщин — повышенный уровень активированного частичного тромбопластинового времени и сниженный уровень фибриногена и тромбоцитов до операции.

4. При наличии обозначенных выше факторов повышенного риска тромбгеморрагических осложнений следует по возможности избегать назначения транексамовой кислоты в качестве гемостатического лекарственного средства и соблюдать временной интервал не менее 18 ч.

Участие авторов. А.В.С. и Ю.С.М. — руководители исследования; Л.С.Г. — проведение исследования, сбор и статистическая обработка материала, анализ данных, написание рукописи; Е.В.Г. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи; Н.В.С. — редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leitner L., Türk S., Heidinger M. et al. Trends and economic impact of hip and knee arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Reports*. 2018; 8 (1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w.

2. Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Безгодков Ю.А. Маршрутизация взрослых пациентов с патологией тазобедренного и коленного суставов. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; (2): 94. [Veber E.V., Vorontsova T.N., Bogopolskaya A.S., Bezgodkov Yu.A. Routing of adult patients with pathology of hip and knee joints. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (2): 94. (In Russ.)]

3. Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3 (1): 40. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.35.

4. Новиков А.В., Щедрина М.А., Каратаева Д.С., Мартыанов А.С. Особенности ранней реабилитации больных пожилого возраста после эндопротезирования коленного сустава. *Трудный пациент*. 2018; 16 (6): 42–45. [Novikov A.V., Shchedrina M.A., Karataeva D.S., Martyanov A.S. Early rehabilitation of elderly patients following knee arthroplasty. *Trudnyu patsient*. 2018; 16 (6): 42–45. (In Russ.)]

5. Николаев Н.С., Безлюдная Н.В., Дидиченко С.Н., Кадырова Л.Р. Опыт эндопротезирования суставов и рекомендации по периоперационному ведению. *Практич. мед.* 2014; (5): 92–96. [Nikolaev N.S., Bezlyudnaya N.V., Didichenko S.N., Kadyrova L.R. Experience of endoprothetics of joints and recommendations for perioperative management. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (5): 92–96. (In Russ.)]

6. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Всё ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24 (1): 129–143. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B., Kornilov N.N. Do we know all about prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery? *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018; 24 (1): 129–143. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.

7. Ершов Д.С., Копёнкин С.С., Скорогляд А.В. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та*. 2015; (3): 14–19. [Ershov D.S., Kopenkin S.S., Skoroglyadov A.V. Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis of lower extremities at total hip replacement: a literature review. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (3): 14–19. (In Russ.)]

8. Зиятдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф., Садыков Р.И. Современные возможности профилактики тромбозов при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. *Практич. мед.* 2015; (4-1): 66–70. [Ziatdinov B.G., Akhtyamov I.F., Sadykov R.I. Modern facilities of thromboembolic complications prevention at the replacement of lower extremities large joints. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; (4-1): 66–70. (In Russ.)]

9. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А. и др. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; (6): 97. [Nakopiya V.B., Kor-

nilov N.N., Bozhkova S.A. et al. Hidden blood loss after total knee arthroplasty with complex thromboprophylaxis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (6): 97. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.27272.

10. Huang F., Wu Y., Yin Z. et al. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty. *Hip. Int.* 2015; 25 (6): 502–509. DOI: 10.5301/hipint.5000285.

11. Добровольский Ф. Целесообразность профилактического применения транексамовой кислоты в хирургической практике. *Вестн. экстренной мед.* 2017; (3): 83–87. [Dobrovolskiy F. Expedience of the prophylactic use of tranexamic acid in surgical practice. *Vestnik ekstremnoy meditsiny*. 2017; (3): 83–87. (In Russ.)]

12. Kapadia B.H., Torre B.B., Ullman N. et al. Reducing perioperative blood loss with antifibrinolytics and antifibrinolytic-like agents for patients undergoing total hip and total knee arthroplasty. *J. Orthop.* 2019; 16 (6): 513–516. DOI: 10.1016/j.jor.2019.06.025.

13. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm (дата обращения: 19.03.2020). [Register of medicines of Russia. *Encyclopedia of drugs*. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm (access date: 19.03.2020). (In Russ.)]

14. Fraval A., Duncan S., Murray T. et al. OBTAIN E: outcome benefits of tranexamic acid in hip arthroplasty with enoxaparin: a randomised double-blinded controlled trial. *HIP International*. 2019; 29 (3): 239–244. DOI: 10.1177/1120700018780125.

15. Hourlier H., Fennema P. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *Blood Transfus.* 2018; 16 (1): 44–52. DOI: 10.2450/2016.0160-16.

16. Wang J.W., Chen B., Lin P.C. et al. The efficacy of combined use of Rivaroxaban and Tranexamic acid on blood conservation in minimally invasive total knee arthroplasty: a double-blind randomized, controlled trial. *J. Arthroplasty*. 2017; 32 (3): 801–806. DOI: 10.1016/j.arth.2016.08.020.

17. Karampinas P.K., Megaloikononimos P.D., Lampropoulou-Adamidou K. et al. Similar thromboprophylaxis with rivaroxaban and low molecular weight heparin but fewer hemorrhagic complications with combined intra-articular and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2019; 29: 455–460. DOI: 10.1007/s00590-018-2307-7.

18. Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1 (прил.): 1–24. [Russian clinical guidelines “Prevention of Venous Thromboembolic Complications”. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012; 1 (suppl.): 1–24. (In Russ.)]

19. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015; 9 (4-2): 1–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of Venous Thromboembolic Complications (VTE). *Flebologiya*. 2015; 9 (4-2): 1–52 (In Russ.)]

20. Антропова И.П., Шлыков И.Л., Кузнецова Н.Л. Система гемостаза после эндопротезирования коленного сустава при антитромботической профилактике прямым ингибитором тромбина дабигатраном. *Гений ортопедии*. 2011; (4): 90–96. [Antropova I.P., Shlykov I.L., Kuznetsova N.L. Hemostasis system after the knee endoprosthesis under antithrombotic prevention by Dabigatran direct thrombin inhibitor. *Geniy ortopedii*. 2011; (4): 90–96. (In Russ.)]

21. Головкин Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В. Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами. *Уральский мед. ж.* 2020; (1): 47–52. [Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Sukhorukova N.V. Thrombohemorrhagic complications among patients after knee and hip arthroplasty on the background of joint therapy with hemostatic and anticoagulants. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (1): 47–52. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.09.