

© Коллектив авторов, 2020  
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83

## ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ЧТО МОЖЕТ ПОВЫШАТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

Л.С. Головки, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** оценка влияния исходных показателей гемостазиограммы и коморбидного фона на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получающих сочетанную гемостатическую и антикоагулянтную фармакопрофилактику после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. **Материалы и методы:** Ретроспективный анализ 253 историй болезни пациентов с выполненным эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава. Пациенты получали комбинированную фармакопрофилактику гемостатиками и антикоагулянтами. Были выделены две группы по временному интервалу (ВИ) между назначением гемостатических и антикоагулянтных лекарственных средств. Первая группа (I гр.) (57,31%) —  $n=145$  (112 женщин и 33 мужчины),  $ВИ \leq 17$  ч, вторая группа (II гр.) (42,68%) —  $n=108$  (78 женщин и 30 мужчин),  $ВИ 18 - 24$  ч. У пациентов анализировали влияние сопутствующей патологии и исходных показателей коагулограммы на риск развития тромбозов или кровотечений в раннем послеоперационном периоде. **Результаты:** тромбогеморрагические осложнения зарегистрированы у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в I гр. Тромбозы в I гр. развились в схемах с транексамовой кислотой ( $p=0,038$ ), и их частота была в 2,2 раза выше, чем во II гр. ( $p=0,023$ ). В I гр. у женщин исходно низкий уровень международного нормализованного отношения ассоциировался с повышенным риском тромбозов в 13,33 раза (относительный риск (ОР)=13,333,  $p=0,00032$ ), а активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — в 5,8 раз (ОР=5,8,  $p=0,037$ ). Риск кровотечений в I гр. среди мужчин и женщин соотносился с повышенным дооперационным уровнем АЧТВ (ОР=18,  $p=0,0012$  и ОР=28,  $p=0,00022$  соответственно), а отдельно для женщин — со сниженным содержанием фибриногена (ОР=23,25,  $p=0,00065$ ) и тромбоцитов (ОР=10,2,  $p=0,038$ ). Возраст старше 75 лет сопровождался увеличением риска развития кровотечений в 12 раз (ОР=12,  $p=0,015$ ). Развитие тромбозов сочеталось с ожирением 2 степени (ОР=8,75,  $p=0,037$ ), сахарным диабетом 2 типа (ОР=21,  $p=0,00001$ ), инфарктом миокарда (ОР=16,875,  $p=0,00002$ ), патологией вен (ОР=8,1,  $p=0,045$ ), умеренным снижением почечной функции (ОР=6,231,  $p=0,0465$ ) и возрастом старше 75 лет (ОР=6,8,  $p=0,029$ ). **Выводы:** для минимизации риска тромбозов и кровотечений после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, особенно у пациентов с вышеуказанными факторами риска, в частности, при использовании транексамовой кислоты, рекомендовано соблюдать ВИ между гемостатической и антикоагулянтной фармакопрофилактикой не менее 18 ч.

**Ключевые слова:** тромбоз; кровотечение; эндопротезирование; коагулограмма; коморбидность; временной интервал; антикоагулянты; гемостатики.

**Для цитирования:** Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Тромбозы и кровотечения после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей: что может повышать риски развития тромбогеморрагических осложнений? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):75-83. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83.

**Контактное лицо:** Елена Владимировна Ганцгорн; gantsgorn@inbox.ru.

## THROMBOSIS AND BLEEDING AFTER ENDOPROSTHETICS OF LARGE JOINTS OF THE LOWER EXTREMITIES: WHAT CAN INCREASE THE RISK OF THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS?

L.S. Golovko, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn

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

**Objective:** to assess the effect of the baseline hemostasiogram and comorbid background on the development of thrombosis and bleeding in the early postoperative period in patients receiving combined hemostatic and anticoagulant pharmacoprophylaxis after arthroplasty of the knee and hip joints. **Materials and Methods:** A retrospective analysis of 253 case histories of patients with hip or knee arthroplasty performed. The patients received combined pharmacoprophylaxis

with hemostatics and anticoagulants. Two groups were identified according to the time interval (TI) between the appointment of hemostatic and anticoagulant drugs. The first group (57,31%) —  $n=145$  (112 women and 33 men),  $TI \leq 17$  h, the second group (42,68%) —  $n=108$  (78 women and 30 men),  $TI$  18–24 h. In patients, we analyzed the effect of comorbidity and baseline values of the coagulogram on the risk of thrombosis or bleeding in the early postoperative period. **Results:** Thrombohemorrhagic complications were registered in 27 (10,67%) patients, of which 22 (81,48%) were in the first group. Thrombosis in the first group developed in the regimens with tranexamic acid ( $p=0,038$ ), and their frequency was 2,2 times higher than in the second group ( $p=0,023$ ). In the first group, the risk of thrombosis in women was increased by the initially low level of international normalized ratio (INR) (relative risk (RR)=13,333,  $p=0,00032$ ) and activated partial thromboplastin time (APTT) (RR=5,8,  $p=0,037$ ). The risk of bleeding in the first group among men and women increased with an increased preoperative APTT level (RR=18,  $p=0,0012$  and RR=28,  $p=0,00022$ , respectively), and separately for women — with a reduced content of fibrinogen (RR=23,25,  $p=0,00065$ ) and platelets (RR=10,2,  $p=0,038$ ). The development of thrombosis was influenced by: degree 2 obesity (RR=8,75,  $p=0,037$ ), type 2 diabetes mellitus (RR=21,  $p=0,00001$ ), myocardial infarction (RR=16,875,  $p=0,00002$ ), venous pathology (RR=8,1,  $p=0,045$ ), moderate decline in renal function (RR=6,231,  $p=0,0465$ ) and age over 75 years (RR=6,8,  $p=0,029$ ). Age over 75 years increased the risk of bleeding 12-fold (RR=12,  $p=0,015$ ). **Conclusions:** to minimize the risk of thrombosis and bleeding after endoprosthetics of large joints of the lower extremities, especially in patients with the above risk factors, in particular, when using tranexamic acid as a hemostatic, it is recommended to observe the TI between hemostatic and anticoagulant pharmacoprophylaxis of at least 18 hours.

**Key words:** thrombosis; bleeding; endoprosthetics; coagulogram; comorbidity; time interval; anticoagulants; hemostatics.

**For citation:** Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Thrombosis and bleeding after endoprosthetics of large joints of the lower extremities: what can increase the risk of thrombohemorrhagic complications? *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):75–83 DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83.

**Corresponding author:** Elena V. Gantsgorn, gantsgorn@inbox.ru.

## Введение

В настоящий момент, по мнению ревматологов, наблюдается «эпидемия» остеоартроза (ОА), являющегося хроническим заболеванием дегенеративно-воспалительного характера с поражением всех компонентов сустава [1]. По данным медицинской статистики, в мире распространенность ОА составляет около 9% [1], хотя в некоторых источниках указывается, что частота встречаемости данной нозологической единицы в популяции доходит до 13–15% [2]. Чаще всего ОА развивается у пациентов старше 40–45 лет [3]. Несмотря на разнообразные консервативные методики терапии наиболее эффективным методом лечения тяжелого ОА, позволяющим купировать болевой синдром и расширить двигательный режим пациентов, является тотальное эндопротезирование суставов [2]. Наблюдается общемировая тенденция роста числа операций по артропластике крупных суставов нижних конечностей [4, 5]. Как и во всех случаях хирургической коррекции развившейся патологии, при эндопротезировании возможны различные осложнения. Особое внимание привлекают к себе осложнения тромботического характера, так как у 4,3–60% пациентов в послеоперационном периоде может развиваться тромбоз глубоких вен, а у 18–36% больных может регистрироваться проксимальный тромбоз.

Такое грозное осложнение, как тромбоэмболия легочной артерии, может развиваться у 0,9–28% пациентов, причем в 0,1–2% случаев она может завершиться летальным исходом [6, 7]. Также стоит отметить, что эндопротезирование может осложниться кровотечениями различной степени тяжести и объем кровопотери может составлять 20–40% от объема циркулирующей крови [8]. При эндопротезировании коленного сустава кровопотеря может составить 570–2500 мл [9], а при подобных операциях на тазобедренном суставе — около 670–1040 мл [10]. В качестве фармакопрофилактики тромботических и геморрагических осложнений наиболее часто применяют антикоагулянтные и гемостатические лекарственные средства (ЛС) [5, 6]. Тем не менее, несмотря на обширный пул накопленных знаний по применению антикоагулянтов и гемостатиков по отдельности подходы к их сочетанному использованию до сих пор не унифицированы, но при этом по своим фармакологическим свойствам ЛС данного профиля являются прямыми антагонистами. В российских клинических рекомендациях нет конкретных указаний по ведению пациентов, нуждающихся и в антикоагулянтной, и в гемостатической профилактике [11, 12]. В регистре лекарственных средств<sup>1</sup> имеется указание только на то, что вести таких пациентов должен опытный врач, так как отсутствуют официальные рекомендации. Что

<sup>1</sup> Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_34343.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_34343.htm). (дата обращения 17.10.2020).

касается конкретных исследований, то, опираясь на полученные в них результаты, также нельзя сформулировать единых выводов. В частности, в одних работах рассматривается только эффективность применяемой профилактики, но не демонстрируется её безопасность [13]. Некоторые исследователи сообщают, что совместная профилактика не несёт в себе повышенных рисков развития тромбозов и кровотечений [14, 15], однако в другом исследовании отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений у пациентов, получавших транексамовую кислоту [16].

Важным аспектом предоперационной подготовки пациентов в аспекте минимизации рисков развития осложнений является выявление сопутствующих заболеваний и степени их выраженности. У пациентов с ОА достаточно часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (49%) ожирение (31%), сахарный диабет (СД) 2 типа (47%)<sup>1</sup>, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (67%) [17]. Отягощенный коморбидный фон имеет большое значение в повышении рисков развития осложнений в послеоперационном периоде [18, 19, 20]. Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза из-за повышения адгезии и агрегации тромбоцитов могут вызывать гиперкоагуляцию и провоцировать развитие тромбозов [18]. Кроме этого, само проведение эндопротезирования усугубляет гиперкоагуляционную реакцию, наблюдающуюся у пациентов данного профиля [7], что подчеркивает значимость исходных показателей гемостазиограммы на развитие осложнений в послеоперационном периоде. Артериальная гипертензия (АГ), как и ожирение, увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде [19, 20]. Патология почек также является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде [20].

Таким образом, отсутствие официальных рекомендаций и недостаточное раскрытие проблемы в медицинском сообществе по назначению сочетанной гемостатической и антикоагулянтной профилактики, особенно у коморбидных пациентов, определяют потребность в проведении настоящего исследования.

**Цель исследования** — оценка влияния исходных показателей гемостазиограммы и коморбидного фона на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получающих сочетанную гемостатическую и антикоагулянтную фармакопрофилактику после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов.

## Материалы и методы

В течение 2017–2019 гг. было проанализировано 253 истории болезни пациентов, которым было проведено тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. На основании этого был проведен ретроспективный анализ. Базой исследования явилось травматолого-ортопедическое отделение клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Критерием включения пациентов в исследование являлось сочетанное применение гемостатических и антикоагулянтных ЛС, а также проведение артропластики коленного или тазобедренного сустава. Гемостатик большинству пациентов вводили однократно, однако в случае применения двух ЛС первый применяли во время операции, а второй назначали в первые послеоперационные сутки. Медикаментозную профилактику тромбозов антикоагулянтами начинали на следующее утро после операции и продолжали в течение всего нахождения пациента в стационаре. В процессе проведения исследования было выделено две группы пациентов по временному интервалу (ВИ) между применением гемостатических и антикоагулянтных ЛС. В первую группу (I гр.) были включены 145 пациентов с ВИ  $\leq 17$  ч., из них 112 женщин (77,24%), средний возраст —  $64,32 \pm 10,22$  лет, 33 мужчины (22,76%), средний возраст —  $63,35 \pm 9,21$  лет. Во вторую группу (II гр.) составили 108 больных с ВИ 18–24 ч., из которых 78 (72,22%) женщин, средний возраст —  $66,36 \pm 10,43$  лет и 30 (27,78%) мужчин, средний возраст —  $62 \pm 13,34$  лет. Сравниваемые группы были однородны по гендерному составу и возрасту ( $p > 0,05$ ). Длительность нахождения пациентов I гр. мужского пола в стационаре составила  $11,87 \pm 4,13$  сут., женского —  $11,37 \pm 3,88$  сут. Срок госпитализации во II гр. у мужчин составил  $11,63 \pm 2,71$  сут., у женщин —  $11,55 \pm 3,1$  сут. 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  $180\text{--}320 \times 10^9$ . У пациентов также оценивалось наличие или отсутствие сопутствующей патологии. Оценку почечной функции проводили, рассчитывая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по формуле CKD-EPI. При этом СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> свидетельствовала о незначительном снижении почечной

<sup>1</sup> Comorbidities, Data and Statistics, Arthritis / Centers for Disease Control and Prevention. 2015. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.cdc.gov/arthritis/data\\_statistics/comorbidities.htm](http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/comorbidities.htm). (accessed 16.10.20).

функции, 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — об умеренном снижении, 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — о существенном снижении, 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — о резком снижении фильтрационной способности почек. Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программы MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). На первом этапе статистической обработки результатов все показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непараметрических количественных показателей между группами и оценки их влияния на развитие тромбгеморрагических осложнений использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении качественных показателей применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Для качественных показателей, продемонстриро-

вавших своё влияние на развитие тромбозов и кровотечений, рассчитывались относительный риск (ОР) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ влияния факторов риска производился отдельно для тромбозов и кровотечений в I и II гр. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Данные, отражающие фоновые (дооперационные) показатели коагулограммы пациентов I и II гр. мужского и женского пола, представлены в табл. 1.

Результаты, полученные при оценке наличия или отсутствия сопутствующей патологии у больных I и II гр. мужского и женского пола, представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 1–2 данных, сравниваемые группы были однородны по исходным показателям коагулограммы и

Таблица 1

Дооперационные показатели коагулограммы у мужчин и женщин I и II групп

			N	<N	>N	M±σ	Me (Q25–Q75)
I группа (n=145)	Женщины (n=112)	Тц	88 (78,57)	10 (8,93)	14 (12,5)	245,33±55,06	232 (210–267)
		МНО	90 (80,36)	0	22 (19,64)	1,08±0,11	1,05 (1–1,18)
		АЧТВ	95 (84,82)	13 (11,61)	4 (3,57)	26,12±4,21	25,5 (23–29,2)
		ПВ	72 (64,29)	7 (6,25)	33 (29,46)	14,55±1,88	14 (12,7–15,49)
		Фг	52 (46,43)	4 (3,57)	56 (50)	4,28±1,19	4,2 (3,5–5,3)
	Мужчины (n=33)	Тц	26 (78,79)	7 (21,21)	0	234,45±48,03	246 (205–260,5)
		МНО	26 (78,79)	0	7 (21,21)	1,09±0,12	1,13 (1,01–1,2)
		АЧТВ	32 (96,97)	1 (3,03)	0	27,76±4,02	27,45 (26–32)
		ПВ	20 (60,61)	3 (9,09)	10 (30,3)	14,53±2,19	14 (13–16)
		Фг	17 (51,52)	2 (6,06)	14 (42,42)	4,24±1,46	3,8 (3,1–4,77)
II группа (n=108)	Женщины (n=78)	Тц	56 (71,79)	9 (11,54)	13 (16,67)	245,21±58,21	240 (210–276)
		МНО	63 (80,77)	0	15 (19,23)	1,11±0,19	1,08 (1–1,18)
		АЧТВ	58 (74,36)	11 (14,1)	9 (11,54)	28,83±6,59	27,9 (24–31,8)
		ПВ	48 (61,54)	7 (8,97)	23 (29,49)	14,83±3,3	13,6 (12–15,3)
		Фг	24 (30,77)	11 (14,1)	43 (55,13)	4,06±1,01	4,2 (3,55–5,1)
	Мужчины (n=30)	Тц	28 (93,33)	2 (6,67)	0	238,23±33,25	241 (223–262)
		МНО	24 (80)	0	6 (20)	1,08±0,13	1,01 (0,97–1,1)
		АЧТВ	28 (93,33)	0	2 (6,67)	28,68±4,89	26 (24–31)
		ПВ	23 (76,67)	0	7 (23,33)	14,49±2,31	13,4 (12,15–15,4)
		Фг	15 (50)	0	15 (15)	4,36±1,02	4,45 (3,63–5,01)

**Примечание:** Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена. Данные в таблице представлены в виде: n (%), где n — абсолютное число, а % — относительное число больных с соответствующими показателями коагулограммы в пределах нормы (N), ниже нормы (<N) и выше нормы (>N); M±σ, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение; Me (Q25–Q75), где Me — медиана, Q25–Q75 — межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля).



Таблица 2

## Наличие сопутствующей патологии у мужчин и женщин I и II групп

I группа (n=145)			II группа (n=108)	
	Женщины n=112	Мужчины n=33	Женщины n=78	Мужчины n=30
АГ	93 (83,04%)	27 (81,82%)	63 (80,77%)	23 (76,67%)
Инфаркт миокарда (ИМ)	4 (3,57%)	2 (6,06%)	0	4 (13,33%)
Аритмия	22 (19,64%)	11 (33,33%)	13 (16,67%)	13 (43,33%)
Патология клапанов сердца	83 (74,11%)	17 (51,52%)	54 (69,23%)	15 (50%)
Стенокардия напряжения	17 (15,18%)	3 (9,09%)	11 (14,1%)	9 (30%)
Хроническая сердечная недостаточность	58 (51,79%)	16 (48,48%)	45 (57,69%)	12 (46,67%)
СД 2 типа	11 (9,82%)	3 (9,09%)	7 (8,87%)	8 (26,67%)
Заболевания ЖКТ	103 (91,96%)	32 (96,97%)	71 (91,03%)	30 (100%)
Заболевания вен	50 (44,64%)	9 (27,27%)	35 (44,87%)	8 (26,67%)
Избыточная масса тела	39 (34,82%)	12 (36,36%)	24 (30,77%)	11 (36,67%)
Ожирение 1 степени	24 (21,43%)	6 (18,18%)	30 (38,46%)	8 (26,67%)
Ожирение 2 степени	33 (29,46%)	4 (12,12%)	9 (11,54%)	8 (26,67%)
Ожирение 3 степени	0	1 (3,03%)	4 (5,13%)	0
СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66 (58,93)	19 (57,58)	39 (50)	17 (56,67)
СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	14 (12,5)	4 (12,12)	16 (20,51)	4 (13,33)
СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	4 (3,57)	-	6 (7,69)	2 (6,67)
СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	-	2 (2,56)	-

**Примечание:** данные в таблице представлены в виде: n (%), где n — абсолютное число, а % — относительное число больных с наличием соответствующих показателей по сопутствующей патологии.

по характеристике сопутствующей патологии ( $p > 0,05$ ).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов I и II гр. всего развилось 27 осложнений тромботического и геморрагического характера. Среди пациентов I гр. было выявлено 22 (14,48%) осложнения, из них 6 (27,27%) — у мужчин и 16 (72,73%) — у женщин. При этом у 11 (50%) пациентов были выявлены тромбозы, а у других 11 (50%) больных — кровотечения. Во II гр. было выявлено в 4,5 раза меньше ( $p = 0,0098$ ) осложнений, чем в I гр. ( $n = 5$ ; 4,63%) и все случаи представлены тромбозами. Также стоит отметить, что частота встречаемости тромбозов в I гр. была в 2,2 раза выше ( $p = 0,023$ ), чем во II гр. и все тромбозы I гр. ( $n = 11$ ) были зарегистрированы на фоне применения транексамовой кислоты.

Был проведён анализ схем сочетанной гемостатической и антикоагулянтной профилактики, на которых развились осложнения в раннем послеоперационном периоде. Среди пациентов I гр. ( $n = 145$ ) тромбозы развивались при приме-

нении «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + гепарина» ( $n = 1$ ; 0,69%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + дабигатрана» ( $n = 2$ ; 1,38%), «транексамовой кислоты + надропарина кальция + гепарина» ( $n = 2$ ; 1,38%), «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» ( $n = 2$ ; 1,38%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + ривароксабана» ( $n = 2$ ; 1,38%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия» ( $n = 2$ ; 1,38%). У пациентов II гр. ( $n = 108$ ) тромбозы наблюдались при использовании таких схем фармакопрофилактики, как «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран» ( $n = 1$ ; 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%). Геморрагические осложнения в I гр. ( $n = 145$ ) развивались при назначении следующих сочетаний гемостатиков и антикоагулянтов: «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ( $n = 2$ ; 1,38%),

«транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран» ( $n=2$ ; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ( $n=1$ ; 0,69%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ( $n=2$ ; 1,38%). Стоит отметить, что 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения транексамовой кислоты, причем 16 (88,89%) из них относились к I гр., то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч., что свидетельствует о значимости величины ВИ между гемостатическими и антикоагулянтными ЛС для развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде. При применении транексамовой кислоты, особенно в сочетании с антикоагулянтами, необходимо помнить, что антифибринолитическая активность данного гемостатика может сохраняться в разных тканях до 17 ч<sup>1</sup>.

Общее число комбинаций ЛС гемостатического и антикоагуляционного профилей активности, выявленных в процессе нашего исследования, составило 29. Более подробно этот аспект изложен в статье «Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами» [21].

После анализа развившихся осложнений была проведена оценка отношения и разности риска развития тромбозов и кровотечений в зависимости от исходного (дооперационного) уровня гемостазиологических показателей, пола и группы пациентов по ВИ между гемостатической и антикоагулянтной терапией.

У мужчин I гр. с тромбозом в послеоперационном периоде статистически достоверных отличий между исходными гемостазиологическими показателями и тромботическими осложнениями выявлено не было. У женщин I гр. с состоявшимся тромбозом после операции статистически значимые различия выявлены по следующим фоновым показателям гемостазиограммы:

МНО: между больными со значениями ниже нормы и в норме ( $p=0,00032$ ) и между пациентками с показателями ниже и выше нормы ( $p=0,00001$ );

АЧТВ: между больными со значениями ниже нормы и без отклонений от референсных значений ( $p=0,0037$ );

Фг: между больными со значениями ниже нормы и в норме ( $p=0,0062$ ).

Во II гр. у пациентов (как у мужчин, так и у женщин), у которых развился тромбоз в раннем послеоперационном периоде, не было выявлено

статистически значимой разницы между дооперационными показателями коагулограммы и случаями тромбоза.

В I гр. у мужчин с кровотечением в раннем послеоперационном периоде были отмечены различия по исходным 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 ( $p=0,042$ ).

Среди женщин I гр. с геморрагическими осложнениями были выявлены статистически достоверные различия по следующим исходным параметрам:

АЧТВ: выше нормы и в норме ( $p=0,00022$ );

Фг: ниже нормы и в норме ( $p=0,00065$ ) и ниже и выше нормы ( $p=0,00001$ );

Тц: ниже референсных значений и в норме ( $p=0,038$ ).

Во II гр. у пациентов обоего пола случаев геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде выявлено не было.

При анализе других исходных показателей коагулограммы статистически достоверных отличий у пациентов с тромбогеморрагическими осложнениями в I и II гр. как среди мужского, так и женского пола не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Для факторов, у которых было выявлено статистически значимое влияние на развитие тромбоза или кровотечения в раннем послеоперационном периоде, с наличием вариации был проведен анализ отношения и разности рисков.

При анализе уровня влияния показателей гемостазиограммы до операции на развитие тромбозов в I гр. у женщин, было установлено, что исходно низкий уровень МНО ассоциировался с повышенным риском тромбозов в 13,33 раза ( $OR=13,333$ ,  $ДИ=4,49-39,591$ ), а АЧТВ — в 5,8 раз ( $OR=5,8$ ,  $ДИ=1,357-24,796$ ). В I гр. у женщин дооперационный уровень АЧТВ выше нормы сочетался с повышенным риском развития кровотечения в 28 раз ( $OR=28$ ,  $ДИ=3,426-228,831$ ), а низкий уровень Фг и Тц в дооперационном периоде сопровождался повышенным риском развития геморрагий 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.

У мужчин I гр. было выявлено, что исходный уровень АЧТВ выше нормы значений статистически достоверно был сопряжен с более высоким риском развития геморрагических осложнений в 18 раз ( $OR=18$ ,  $ДИ=2,679-120,922$ ).

На последующем этапе исследования проводилась оценка возможного влияния коморбидной патологии, приведённой в табл. 2, на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

<sup>1</sup> Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1290.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm). (дата обращения 17.10.2020).

Среди пациентов I гр. с развившимся тромбозом статистически значимые отличия были выявлены по таким показателям, как индекс массы тела — между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ( $p=0,037$ ); возраст — между пациентами молодого (18–43 лет) и среднего возраста (44–59 лет) ( $p=0,011$ ), молодого и пожилого возраста (60–74 лет) ( $p=0,015$ ), и пожилого и старческого возраста (75–90 лет) ( $p=0,029$ ); ИМ в анамнезе ( $p=0,00002$ ), СД 2 типа ( $p=0,00001$ ) и патология вен ( $p=0,045$ ), нарушение функции почек — между пациентами с незначительным и умеренным снижением почечной функции ( $p=0,046$ ).

У пациентов II гр., у которых ранний послеоперационный период осложнился тромбозом, достоверные различия регистрировались между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ( $p=0,044$ ), а также ожирением 2 и 1 степеней ( $p=0,039$ ) и между пациентами пожилого и старческого возраста ( $p=0,037$ ).

Стоит отметить, что у пациентов I гр. и II гр. с состоявшимся тромбозом была выявлена статистически достоверная разница по ВИ ( $p=0,023$ ).

Среди пациентов I гр. с кровотечениями в раннем послеоперационном периоде статистически значимые различия наблюдались между пациентами пожилого и старческого возраста ( $p=0,015$ ).

Во II гр. не был проведен анализ факторов риска развития кровотечений, так как геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано не было.

Анализ других факторов риска среди пациентов I и II гр. с тромбозами и кровотечениями в раннем послеоперационном периоде не выявил статистически достоверных различий ( $p>0,05$ ).

Для факторов, продемонстрировавших статистически достоверную значимость на развитие тромбоза или кровотечения, был проведен анализ отношения и разности рисков.

В результате, было выявлено, что у пациентов I гр. наличие ожирения 2 степени было ассоциировано с повышенным риском развития тромбозов в 8,75 раз (ОР=8,75, ДИ=1,089–69,731), СД 2 типа — в 21 раз (ОР=21, ДИ=4,671–94,405), ИМ в анамнезе — в 16,875 раз (ОР=16,875, ДИ=5,507–51,337), патология вен — в 8,1 раза (ОР=8,1, ДИ=1,015–64,654), возраст пациентов старше 75 лет — в 6,8 раза (ОР=6,8, ДИ=1,377–33,573), а умеренное снижение почечной функции — в 6,231 раз (ОР=6,231, ДИ=1,157–33,554).

Однако у пациентов II гр. с тромбозом в раннем послеоперационном периоде отсутствовала вариация значимых факторов, то есть все пациенты с развившимся тромбозом имели ожирение 2 степени и были старческого возраста, поэтому не была проведена оценка отношения и разности рисков.

У пациентов I гр. возраст старше 75 лет сопровождался увеличением риска развития геморрагических осложнений в 12 раз (ОР=12, ДИ=1,445–99,678).

## Обсуждение

Таким образом, общая частота развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов, которые были включены в исследование, составила 6,32% и 4,35% соответственно. В других исследованиях, посвященных анализу частоты развития тромбозов и кровотечений после артропластики крупных суставов, приводятся сходные данные [6, 7]. На более высокую частоту развития осложнений тромботического характера может, во-первых, влиять наличие ИБС и АГ. Как уже отмечалось во введении, наличие данных патологий «смещает» систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции [18]. Во-вторых, стоит помнить, что условия развития тромбозов — это гиперкоагуляционный синдром и эндотелиальная дисфункция, что для пациентов с остеоартрозом является характерными состояниями [22]. В результате нашего исследования было показано, что использование транексамовой кислоты при величине ВИ между гемостатическим и антикоагулянтным ЛС менее 18 ч. статистически значимо связано с большим риском развития тромбозов в раннем послеоперационном периоде. В работе Kim Y.T. с колл. (2018 г.) приводятся сходные данные, однако в этом исследовании, в отличие от нашей работы, выявленное различие не достигало статистической значимости [23].

В процессе проведения ретроспективного исследования нами была продемонстрирована важность соблюдения ВИ между назначениями ЛС гемостатического и антикоагулянтного профилей активности не менее 18 часов, поскольку частота всех осложнений, особенно тромботических, была выше среди пациентов I гр.

В разных исследованиях рассматриваются патологии, чаще всего ассоциированные с остеоартрозом [18], а также оценивается их влияние на риск развития тромбозов и кровотечений [24, 25, 26]. Важно не только оценивать коморбидную отягощенность пациентов, но и обращать особое внимание на те факторы риска, которые могут провоцировать наступление осложнений в послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава.

## Заключение

Таким образом, суммируя результаты нашего исследования, можно резюмировать, что среди пациентов I гр. (то есть при ВИ менее 18 ч.), наличие ожирения 2 степени, СД 2 типа, ИМ в



анамнезе, патологии вен, умеренного снижения функции почек и возраста >75 лет ассоциировалось с повышенным риском развития тромбозов. Возраст более 75 лет сопровождался более высоким риском развития геморрагических осложнений у пациентов I гр.

В I гр. у женщин риск тромбозов сочетался с дооперационно сниженным уровнем АЧТВ и МНО, а кровотечений — с исходно повышенным показателем АЧТВ и сниженным значением Фг и Тр. У мужчин I гр. риск кровотечений был ассоциирован с изначально повышенным уровнем АЧТВ.

Таким образом, для профилактики тромбогеморрагических осложнений после эндопротези-

рования коленного или тазобедренных суставов следует принимать во внимание соматический статус пациентов и исходные показатели коагулограммы. При наличии у пациентов выше указанных факторов риска стоит ограничить применение транексамовой кислоты в схемах с антикоагулянтами, а при невозможности назначения иных ЛС следует соблюдать ВИ между использованием гемостатиков и антикоагулянтов не менее 18 ч.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Молекулярные механизмы развития остеоартроза. *Лечебное дело*. 2015;3:86-92. eLIBRARY ID: 25518823
2. Хело М.Д., Ахтямов И.Ф., Абдуллах А.М., Саид Ф.М. Лечение гонартроза - современные тенденции и проблемные вопросы. *Практическая медицина*. 2018;16(7-1):48-53. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-7-48-53.
3. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение. *Земский врач*. 2016;1-2(29-30):27-35. eLIBRARY ID: 25968106
4. Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Безгодков Ю.А. Маршрутизация взрослых пациентов с патологией тазобедренного и коленного суставов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2:94. eLIBRARY ID: 29036161
5. Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2015;3(Suppl 1):S40. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.35
6. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):129-143. 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). *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015;3:14-19. eLIBRARY ID: 24503303
8. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6. DOI: 10.17513/spno.27272.
9. Чугаев Д.В., Корнилов Н.Н., Сорокин Е.П., Стафеев Д.В. Современные хирургические аспекты кровосбережения в тотальном эндопротезировании коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2):273-279. eLIBRARY ID: 30724087
10. Каплунов О.А., Михин И.В., Бирюков С.Н. Баланс методов гемостаза и антикоагулянтной терапии при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;6:77-82. DOI: 10.17116/hirurgia2016677-82
11. Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(63):2-24.
12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015;9(4-2):2-52.
13. Fraval A, Duncan S, Murray T, Duggan J, Tirosh O, Tran P. OBTAIN E: outcome benefits of tranexamic acid in hip arthroplasty with enoxaparin: a randomised double-blinded controlled trial. *Hip Int*. 2019;29(3):239-244. doi: 10.1177/1120700018780125
14. Wang JW, Chen B, Lin PC, Yen SH, Huang CC, Kuo FC. 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
15. Karampinas PK, Megaloikonomos PD, Lampropoulou-Adamidou K, Papadelis EG, Mavrogenis AF, Vlamis JA, 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(2):455-460. doi: 10.1007/s00590-018-2307-7
16. 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
17. Алабут А.В., Сикилинда В.Д. Влияние коморбидности на выбор тактики лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Главный врач Юга России*. 2016;2(49):35-40. eLIBRARY ID: 26486839
18. Краснова Н.М., Венгеровский А.И., Александрова Т.Н. Коморбидные состояния у пожилых пациентов травматолого-ортопедического профиля. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019;2(15):48-56. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31312
19. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Александрова Т.Н., Венгеровский А.И. Риск развития послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пожилых больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(1):85-93. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-85-93
20. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014 / Рабочая



- группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA). *Российский кардиологический журнал*. 2015;8:7-66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66.
21. Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В., Макляков Ю.С. Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.
  22. Suzuki H., Matsuzawa Y., Konishi M., Akiyama E., Takano K., Nakayama N. et al. Utility of noninvasive endothelial function test for prediction of deep vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Circ J*. 2014;78(7):1723–32. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1325.
  23. Kim Y.T., Kang M.W., Lee J.K., Lee Y.M., Kim J.I. Combined use of topical intraarticular tranexamic acid and rivaroxaban in total knee arthroplasty safely reduces blood loss, transfusion rates, and wound complications without increasing the risk of thrombosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):227. DOI: 10.1186/s12891-018-2151-2.
  24. Boutsiadis A., Reynolds R.J., Saffarini M., Panisset J.C. Factors that influence blood loss and need for transfusion following total knee arthroplasty. *Annals of translational medicine*. 2017;5(21):418. DOI: 10.21037/atm.2017.08.11.
  25. Gronbeck C., Cote M.P., Lieberman J.R., Halawi M.J. Risk stratification in primary total joint arthroplasty: the current state of knowledge. *Arthroplasty today*. 2019;5(1):126–131. DOI: 10.1016/j.artd.2018.10.002.
  26. Sloan M., Sheth N., Lee G.C. Is Obesity Associated With Increased Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Hip and Knee Arthroplasty? A Large Database Study. *Clinical orthopaedics and related research*. 2019;477(3):523–532. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000615.

## Информация об авторах

**Головки Лилия Сергеевна**, старший лаборант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6883-7155. e-mail: liliya\_s\_golovko@mail.ru.

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н.; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.

## Information about the authors

**Liliya S. Golovko**, senior laboratory assistant of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6883-7155. e-mail: liliya\_s\_golovko@mail.ru.

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.