

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л. С. Головки*, А. В. Сафроненко, Н. В. Сухорукова, Е. В. Ганцгорн

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Для профилактики тромбозов и кровотечений после эндопротезирования суставов применяются антикоагулянты и гемостатики. Одновременное назначение этих разнонаправленных лекарственных групп, особенно у коморбидных пациентов, не регламентировано в соответствующих клинических рекомендациях и может вести к снижению их эффективности.

Цель исследования — оценить влияние временного интервала между применением гемостатиков и антикоагулянтов в различных комбинациях и сопутствующей патологии на развитие тромбогеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

Методы. В ходе ретроспективного исследования проведен анализ соматического статуса пациентов, структуры применяемых схем гемостатиков и антикоагулянтов и оценка влияния данных факторов на развитие тромбогеморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Проанализировано 253 истории болезни пациентов, прооперированных по поводу тотального эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Были выделены две группы по временному интервалу между применением гемостатиков и антикоагулянтов. В 1 группе временной интервал составил 17 часов и менее ($n = 145$; 57,31%), а во 2 группе — 18–24 часа ($n = 108$; 42,68%). Было зарегистрировано 29 используемых сочетаний гемостатиков и антикоагулянтов. Тромбогеморрагические осложнения наблюдались у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в 1 группе. Тромбозы в 1 группе развивались в схемах с транексамовой кислотой ($p = 0,038$), и частота их возникновения была в 2,2 раза выше, чем во 2 группе ($p < 0,05$). На развитие тромбозов влияли: ожирение 2 степени (относительный риск = 8,75, $p = 0,037$), сахарный диабет 2 типа (относительный риск = 21, $p = 0,00001$), инфаркт миокарда (относительный риск = 16,875, $p = 0,00002$), патология вен (относительный риск = 8,1, $p = 0,045$) и возраст пациентов старше 75 лет (относительный риск = 6,8, $p = 0,029$). Возраст старше 75 лет повышал риск развития кровотечений в 12 раз (относительный риск = 12, $p = 0,015$).

Заключение. После эндопротезирования крупных суставов для профилактики тромбогеморрагических осложнений следует соблюдать временной интервал между применением гемостатиков и антикоагулянтов не менее 18 часов, особенно в случае назначения транексамовой кислоты, а также учитывать такие сопутствующие факторы риска, как ожирение 2 степени, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе,

патология вен и возраст старше 75 лет для дифференцированного выбора комплекса профилактических мер.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Головки Л.С., Сафроненко А.В., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В. Клинико-фармакологическая оценка факторов риска развития тромбгеморрагических осложнений у пациентов после тотального эндопротезирования суставов нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 74–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-74-87>

Поступила 20.07.2020

Принята после доработки 20.08.2020

Опубликована 27.10.2020

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL RISK ASSESSMENT FOR THROMBOHAEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER TOTAL LOWER LIMB ARTHROPLASTY

Lilia S. Golovko*, Andrey V. Safronenko, Nataliya V. Sukhorukova,
Elena V. Gantsgorn

Rostov State Medical University,
Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

ABSTRACT

Background. Anticoagulant and haemostatic drugs are used to prevent thrombosis and bleeding after arthroplasty. Combined therapy with these divergent agents, especially in comorbid patients, is not regulated in relevant clinical guidelines and may lead to a reduced efficacy.

Objectives. Assessment of the effect of time interval (TI) in variant combined settings of haemostatic and anticoagulant drugs and concomitant pathology on the development of thrombohaemorrhagic complications after hip or knee arthroplasty.

Methods. In a retrospective study, we analysed patients' somatic status, haemostatic and anticoagulant drug regimes and their combined impact on the development of thrombohaemorrhagic complications in early postoperative period.

Results. We analysed 253 case histories with total replacement of main lower limb joints. Two cohorts were defined with respect to TI between haemostatic and anticoagulant drug applications. TI was 17 h or less ($n = 145$; 57.31%) in cohort 1 and 18–24 h ($n = 108$; 42.68%) — in cohort 2. A total of 29 drug combinations were tested. Thrombohaemorrhagic complications were observed in 27 (10.67%) patients, with 22 (81.48%) in cohort 1. Thromboses in regimes with tranexamic acid developed in cohort 1 ($p = 0.038$) at a 2.2-folds higher rate than in cohort 2 ($p < 0.05$). Thrombosis development was influenced by grade 2 obesity (relative risk = 8.75, $p = 0.037$), type 2 diabetes (relative risk = 21, $p = 0.00001$), myocardial infarction (relative risk = 16.875, $p = 0.00002$), venous pathology (relative risk = 8.1, $p = 0.045$) and the patient's age over 75 (relative risk = 6.8, $p = 0.029$). Age over 75 years increased the risk of bleeding by a factor of 12 (relative risk = 12, $p = 0.015$).

Conclusion. After main joint arthroplasty, differential measures to prevent thrombohaemorrhagic complications include a minimal 18-h TI between haemostatic and anticoagulant agent applications, especially in tranexamic acid regimes, and the consideration of concomitant risk

factors, such as grade 2 obesity, type 2 diabetes, myocardial infarction in history, venous pathology and age over 75 years.

Keywords: thrombosis, bleeding, arthroplasty, time interval, anticoagulants, haemostatic agents

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Golovko L.S., Safronenko A.V., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V. Clinical and pharmacological risk assessment for thrombohaemorrhagic complications after total lower limb arthroplasty. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 74–87. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-74-87>

Submitted 20.07.2020

Revised 20.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день деформирующий остеоартроз, представляющий собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, около-суставных мышц, является проблемой междисциплинарного характера [1]. На современном этапе развития ортопедии наиболее эффективным методом лечения тяжелого остеоартроза является эндопротезирование сустава, позволяющее уменьшить болевой синдром и улучшить физическую функцию [2]. Тотальная замена сустава показана тем пациентам, у кого консервативное лечение оказалось неэффективным [3]. Во всем мире происходит увеличение числа операций по эндопротезированию суставов. В Австрии с 2009 по 2015 г. наблюдалось увеличение числа эндопротезирований тазобедренного сустава (на 14%) и коленного сустава (на 13%) и составило на 2015 г. 18 тыс. и 17 тыс. соответственно [4]. В США в 2014 г. было выполнено около 650 тыс. первичных эндопротезирований тазобедренного сустава и 1 млн 400 тыс. подобных операций на коленном суставе, при этом ожидается, что к 2030 г. число первичных эндопротезирований тазобедренного сустава достигнет 850 тыс., а коленного — 1 млн 921 тыс. [5]. В России также отмечается тенденция к росту числа операций по замене крупных суставов. По данным регистра эндопротезирования тазобедренного сустава, в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России) с 2007 по 2012 г. было проведено 15 132 операции по замене тазобедренного сустава [6]. С 2011 по 2013 г. было выполнено 6530 эндопротезирований коленного сустава,

по данным регистра артропластики коленного сустава ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России [7], а в 2015 г. всего в России было произведено 61 224 эндопротезирования тазобедренного сустава и 37 372 эндопротезирования коленного сустава [8].

Данные операции сопряжены с множеством рисков и осложнений, наиболее жизнеугрожающие из которых — венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО). По разным источникам литературы, тромбоз глубоких вен голени может развиваться в 4,3–60,0% случаев, тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — в 0,9–28,0%, смертельная ТЭЛА — в 0,1–2,0% случаев [9, 10]. Для профилактики ВТЭО применяют неспецифические и специфические способы. К неспецифическим (немедикаментозным) относится комплекс следующих мер: применение современных методик хирургической ортопедии, обеспечивающих раннюю физическую активность оперируемых и максимальную сохранность движения в мышцах нижних конечностей; максимально ранняя вертикализация пациентов после операций по замене сустава; поддержание нормоволемии, нормальных показателей водно-электролитного баланса и кислородной емкости крови. В качестве местных манипуляций, увеличивающих кровоток через глубокие вены нижних конечностей, возможно применение эластической компрессии нижних конечностей или перемежающейся пневмокомпрессии. В рамках специфической (медикаментозной) профилактики используют антикоагулянты [11].

Кроме тромботических осложнений, в ряде случаев эндопротезирование сопровождается различной степени тяжести кровотечениями вплоть до массивной кровопотери (до 20–40% от объема циркулирующей крови), для медикаментозной коррекции которой традиционно применяются гемостатические лекарственные средства (ЛС) [12].

В этой связи зачастую пациенты, перенесшие тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, нуждаются в комбинированной гемостатической и антикоагулянтной терапии. Однако с учетом разнонаправленного основного эффекта данных групп ЛС на систему гемостаза аспект их совместного применения является весьма сложным. Поэтому крайне важно принимать во внимание такие факторы, как особенности фармакокинетики (например, период полувыведения и продолжительность действия) назначаемых ЛС и индивидуальные характеристики больных (в частности, снижение функции почек как основного элиминирующего органа обструктивных ЛС [9]). Кроме этого, одновременное применение гемостатических ЛС и антикоагулянтов может приводить к снижению эффективности обеих групп, что предопределяет особую важность такого показателя, как временной интервал (ВИ) между их применением. Несмотря на это в клинических рекомендациях по профилактике ВТЭО^{1,2} не описаны частные случаи совместного применения гемостатической и антикоагулянтной терапии, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Кроме этого, не менее важным аспектом предупреждения послеоперационных тромбеморрагических осложнений является учет соматического статуса пациентов. Наличие артериальной гипертензии (АГ) на 35% увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13]. Независимым фактором риска развития кардиальных осложнений является снижение почечной функции [13]. Также особое внимание уделяется и массе тела пациентов, так как ожирение считается еще одним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений после хирургического вмешательства [14]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 кг/м² повышает риск развития послеоперационных осложнений в 1,5 раза [15].

Цель исследования — оценить влияние величины временного интервала между применением гемостатических и антикоагулянтных лекарственных средств в различных комбинациях и сопутствующей патологии на развитие тромбеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

МЕТОДЫ

В 2019 году нами было проведено ретроспективное исследование. Критериями включения в исследование явилось проведение операций

по тотальному эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов с последующим применением сочетанной гемостатической и антикоагулянтной терапии. Всем пациентам в первые сутки после завершения операции начинали антикоагулянтную профилактику ВТЭО. Помимо медикаментозных средств у всех больных проводили такие неспецифические мероприятия, как эластическое бинтование нижних конечностей и раннюю вертикализацию. У всех пациентов анализировали наличие сопутствующей патологии: ожирение, АГ, сахарный диабет (СД) 2-го типа, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), патология вен, клапанов сердца, нарушение ритма сердца.

В ходе исследования был выполнен детальный анализ структуры используемых схем фармакотерапии, а также оценка сопутствующей патологии как факторов риска развития тромбеморрагических осложнений у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ MSOffice (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Перед началом статистического анализа оцениваемые показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Для сравнения непараметрических количественных показателей (ИМТ) между группами и оценки их влияния на развитие тромбеморрагических осложнений использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Для сравнения показателей, которые подчинялись нормальному закону распределения (возраст), применяли *t*-критерий Стьюдента. При сравнении качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для качественных показателей, продемонстрировавших свое влияние на развитие тромбеморрагических осложнений, рассчитывались относительный риск (ОР) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ влияния факторов риска производился отдельно для тромбозов и кровотечений в 1 и 2 группах (гр.). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 253 истории болезни пациентов за 2017–2019 гг., которые

¹ Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1(63): 1–24.

² Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9(4(2)):1–52.

находились на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиники РостГМУ).

Средний возраст пациентов составил $64,48 \pm 10,46$ года. Пациенты, включенные в исследование ($n = 253$), были разделены на две группы по временному интервалу (ВИ) между последним назначением гемостастика и первым приемом антикоагулянта. В 1 группу с $\text{ВИ} \leq 17$ часов (ч.) были включены 145 пациентов (57,31%), из них женщин — 112 (77,24%), мужчин 33 (22,76%). 2 группа с $\text{ВИ} 18\text{--}24$ ч. состояла из 108 пациентов (42,68%): 78 (72,22%) женщин и 30 (27,78%) мужчин. Статистически достоверных отличий между 1 и 2 группами по количеству пациентов и гендерному составу выявлено не было ($p = 0,497$). Средний возраст пациентов в 1 группе составил $64,099 \pm 9,959$ года, а во 2 группе — $65,155 \pm 11,351$ лет ($p = 0,542$).

По наличию сопутствующей патологии и частоте применения конкретных гемостатических и антикоагулянтных ЛС 1 и 2 группы пациентов были также однородны и сравнимы ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования был выполнен детальный анализ фармакотерапевтических схем, применяемых у пациентов обеих групп. Данный анализ показал, что среди антикоагулянтов были использованы только средства, имеющие прямой механизм действия. У большинства пациентов в начале профилактики ВТЭО использовали низкомолекулярные или нефракционированный гепарины, а начиная с 4–5-х суток послеоперационного периода часть пациентов переводили на новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат (дабигатран), ривароксабан). Данные по частоте использования антикоагулянтов в послеоперационном периоде у пациентов 1 и 2 групп приведены в таблице 1.

Таким образом, наиболее часто используемой схемой антикоагулянтной профилактики являлось сочетание эноксапарина натрия и дабигатрана — 68 (26,87%) случаев. У 49 (19,37%) больных эноксапарин натрия назначался в качестве монотерапии. Реже всего назначались гепарин; далтепарин натрия и эноксапарин натрия; парнапарин натрия и гепарин; ривароксабан — у 3 (1,19%) пациентов в случае каждого из обозначенных вариантов фармакопрофилактики.

Что касается оценки частоты применения гемостатических ЛС у пациентов 1 и 2 групп, то ее

Таблица 1. Частота использования антикоагулянтов в 1 и 2 группах
Table 1. Anticoagulant application rate in cohorts 1 and 2

	1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего n = 253 n (%)
	мужчины n = 33	женщины n = 112	мужчины n = 30	женщины n = 78	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Эноксапарин натрия, дабигатран	7 (21,21)	37 (33,04)	6 (20)	18 (23,07)	68 (26,87)
Эноксапарин натрия	6 (18,18)	14 (12,5)	9 (30)	20 (25,64)	49 (19,37)
Эноксапарин натрия, гепарин	6 (18,18)	19 (16,96)	6 (20)	4 (5,13)	35 (13,83)
Эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	6 (18,18)	10 (8,93)	1 (3,33)	12 (15,38)	29 (11,46)
Эноксапарин натрия, ривароксабан	1 (3,03)	8 (7,14)	6 (20)	4 (5,13)	19 (7,51)
Надропарин кальция, гепарин, дабигатран	1 (3,03)	7 (6,25)	-	8 (10,26)	16 (6,32)
Надропарин кальция, гепарин	2 (6,06)	6 (5,36)	2 (6,67)	4 (5,13)	14 (5,53)
Парнапарин натрия, эноксапарин натрия	-	4 (3,57)	-	-	4 (1,58)
Гепарин, дабигатран	-	1 (0,89)	-	3 (3,85)	4 (1,58)
Гепарин	1 (3,03)	-	-	2 (2,56)	3 (1,19)
Далтепарин натрия, эноксапарин натрия	3 (9,09)	-	-	-	3 (1,19)
Парнапарин натрия, гепарин	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
Надропарин кальция, дабигатран	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
Ривароксабан	-	-	-	3 (3,85)	3 (1,19)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений. Статистически значимых отличий по критерию Манна — Уитни выявлено не было ($p > 0,05$).
Note: n is the number, % is the percentage of observations. No significance observed with the Mann—Whitney statistic ($p > 0,05$).

Таблица 2. Частота использования гемостатиков в 1 и 2 группах
Table 2. Haemostatic application rate in cohorts 1 and 2

	1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего n = 253 n (%)
	муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Транексамовая кислота	26 (78,79)	68 (60,71)	17 (56,67)	42 (53,85)	153 (60,47)
Апротинин	1 (3,03)	17 (15,18)	3 (10)	3 (3,85)	24 (9,49)
Аминокапроновая кислота	1 (3,03)	11 (9,82)	3 (10)	7 (8,97)	22 (8,69)
Аминометилбензойная кислота	4 (12,12)	11 (9,82)	1 (3,33)	6 (7,69)	22 (8,69)
Гемостатическая губка	1 (3,03)	3 (2,68)	1 (3,33)	9 (11,54)	14 (5,53)
Гемостатическая губка, транексамовая кислота	-	-	-	6 (7,69)	6 (2,37)
Этамзилат	-	2 (1,79)	-	3 (3,85)	5 (1,98)
Апротинин, транексамовая кислота	-	-	5 (16,67)	-	5 (1,98)
Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,8)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений. Статистически значимых отличий по критерию Манна — Уитни выявлено не было ($p > 0,05$).
Note: n is the number, % is the percentage of observations. No significance observed with the Mann-Whitney statistic ($p > 0.05$).

результаты представлены в таблице 2. У большинства пациентов использовали только одно гемостатическое ЛС. В случае применения двух препаратов первый назначался во время операции, а второй — в течение первых послеоперационных суток.

Таким образом, практически каждому второму пациенту в качестве гемостатического ЛС назначали транексамовую кислоту — 153 (60,47%) случаев использования. Реже всего (5 (1,98%) пациентам) назначали этамзилат и апротинин с транексамовой кислотой. У 2 (0,8%) больных применяли аминокапроновую и транексамовую кислоты.

В целом, в ходе анализа фармакотерапии у больных 1 и 2 групп нами было зарегистрировано 29 возможных сочетаний ЛС, представленных в таблице 3.

Что касается осложнений, развившихся у пациентов 1 и 2 групп на фоне сочетанной терапии, то в 1 группе было зарегистрировано 22 (14,48%) осложнения тромбогеморрагического характера, во 2 группе в 4,5 раза меньше ($p < 0,05$), а именно — у 5 (4,63%) пациентов. В 1 группе тромбозы, как и кровотечения, развились у 11 (50%) пациентов. При этом стоит отметить, что во 2 группе частота возникновения тромбозов была в 2,2 раза меньше ($p < 0,05$), чем таковая в 1 группе, а кровотечения не были зарегистрированы.

Следует отметить, что встречаемость тромбогеморрагических осложнений при использовании

различных сочетаний антикоагулянтов и гемостатиков была неоднородна. Это демонстрируют данные, представленные в таблице 4.

Таким образом, наибольший процент геморрагических осложнений (кровотечения возникали в 100% случаев применения схемы) наблюдался при использовании сочетания «аминометилбензойная кислота + парнапарин натрия + гепарин»; а тромбозов — при использовании сочетания «транексамовая кислота + апротинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» (66,67% случаев). При этом такие комбинации, как транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин и дабигатран; транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин и дабигатран оказались наиболее безопасными, т.к. их применение не сопровождалось развитием тромбогеморрагических осложнений.

Так как у 153 (60,47%) пациентов применялась транексамовая кислота, то необходимо обратить особое внимание, что 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения этого ЛС, причем 16 (88,89%) из них относились к 1 группе, то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч. В 1 группе все случаи возникновения тромбозов ($n = 11$) были связаны с транексамовой кислотой ($p = 0,038$). При этом важно отметить, что, согласно данным регистра лекарственных средств, антифибринолитическая активность транексамовой кислоты может сохраняться в разных тканях в течение 17 ч¹.

¹ Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm

Таблица 3. Частота совместного использования гемостатиков и антикоагулянтов в 1 и 2 группах
Table 3. Combined haemostatic and anticoagulant application rate in cohorts 1 and 2

№		1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего (n = 253) n (%)
		муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
1	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	4 (12,12)	21 (18,75)	2 (6,67)	16 (20,51)	43 (17)
2	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	3 (9,09)	5 (4,46)	2 (6,67)	12 (15,39)	22 (8,7)
3	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	3 (9,09)	7 (6,25)	4 (13,33)	5 (6,41)	19 (7,51)
4	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	1 (3,03)	7 (6,25)	5 (16,67)	4 (5,13)	17 (6,72)
5	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	6 (18,18)	8 (7,14)	1 (3,33)	2 (2,56)	17 (6,72)
6	Апротинин, эноксапарин натрия, гепарин	-	11 (9,82)	4 (13,33)	2 (2,56)	17 (6,72)
7	Аминокапроновая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	7 (6,25)	3 (10)	6 (7,69)	16 (6,32)
8	Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	6 (18,18)	6 (5,36)	4 (13,33)	-	16 (6,32)
9	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия	1 (3,03)	-	1 (3,33)	7 (8,97)	9 (3,56)
10	Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	-	1 (0,89)	1 (3,33)	6 (7,69)	8 (3,16)
11	Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	3 (9,09)	5 (4,46)	-	-	8 (3,16)
12	Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин, дабигатран	1 (3,03)	6 (5,36)	-	1 (1,28)	8 (3,16)
13	Аминокапроновая кислота, эноксапарин натрия	1 (3,03)	5 (4,46)	-	-	6 (2,37)
14	Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, эноксапарин натрия	-	5 (4,46)	-	-	5 (1,98)
15	Транексамовая кислота, гепарин	2 (6,06)	-	-	3 (3,85)	5 (1,98)
16	Гемостатическая губка, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин, дабигатран	-	2 (1,79)	-	3 (3,85)	5 (1,98)
17	Транексамовая кислота, гепарин дабигатран	-	1 (0,89)	-	2 (2,56)	3 (1,19)
18	Этамзилат, ривароксабан	-	-	-	3 (3,85)	3 (1,19)
19	Апротинин, эноксапарин натрия, дабигатран	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
20	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия, гепарин	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
21	Апротинин, эноксапарин натрия	-	2 (1,79)	1 (3,33)	-	3 (1,19)
22	Апротинин, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	-	3 (2,68)	-	-	3 (1,19)
23	Апротинин, транексамовая кислота, далтепарин натрия, эноксапарин натрия	2 (6,06)	-	-	-	2 (0,79)

Продолжение таблицы 3

№		1 гр. (n = 145)		2 гр. (n = 108)		Всего (n = 253) n (%)
		муж. (n = 33)	жен. (n = 112)	муж. (n = 30)	жен. (n = 78)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
24	Гемостатическая губка, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
25	Гемостатическая губка, транексамовая кислота, эноксапарин натрия	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
26	Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	-	2 (2,56)	2 (0,79)
27	Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	-	2 (1,79)	-	-	2 (0,79)
28	Этамзилат, эноксапарин натрия, дабигатран	-	2 (1,79)	-	-	2 (0,79)
29	Транексамовая кислота, надропарин кальция, дабигатран	-	-	2 (6,67)	-	2 (0,79)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений.

Note: n is the number, % is the percentage of observations.

Таблица 4. Осложнения на фоне сочетанной гемостатической и антикоагуляционной терапии

Table 4. Complications of combined haemostatic and anticoagulant therapy

Комбинации	Тромбозы		Кровотечения
	1 гр. (n = 145)	2 гр. (n = 108)	1 гр. (n = 145)
	n (%)	n (%)	n (%)
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, гепарин	1 (6,25)	-	2 (12,5)
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	2 (4,65)	1* (2,33)	2 (4,65)
Транексамовая кислота, надропарин кальция, гепарин	2 (9,09)	1* (4,55)	1 (4,55)
Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия	-	1 (12,5)	2 (25)
Апротинин, эноксапарин натрия, гепарин	-	2 (11,76)	-
Транексамовая кислота, аprotинин, эноксапарин натрия, ривароксабан	2 (66,67)	-	-
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия, ривароксабан	2 (11,76)	-	-
Транексамовая кислота, эноксапарин натрия	2 (10,52)	-	-
Аминометилбензойная кислота, эноксапарин натрия, дабигатран	-	-	2 (25)
Аминометилбензойная кислота, парнапарин натрия, гепарин	-	-	2 (100)
Всего в группе	11 (7,58)	5 (4,63)	11 (7,58)

Примечание: данные представлены в виде n (%), где n — количество наблюдений, % — процентная доля наблюдений от числа пациентов, у которых применялась данная схема фармакопрофилактики, * p < 0,05 (критерий χ^2 с поправкой Йейтса).

Note: n is the number, % is the percentage among patients with combined therapy, * — p < 0.05 (Yates-corrected χ^2 test).

На следующем этапе исследования был проведен анализ структуры сопутствующей патологии и возраста у пациентов обеих групп и оценка их возможного влияния на развитие осложнений тромбогеморрагического характера.

Во-первых, всем пациентам производился расчет ИМТ с учетом стандартов его интерпретации [16]: ИМТ при нормальной массе тела равен 18,5–24,9 кг/м²; ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела; а при ожирении 1, 2 и 3 степени составляет 30,0–34,9, 35,0–39,9 и более 40 кг/м² соответственно. Нормальная масса тела в 1 группе была выявлена у 10 (30,3%) мужчин и 16 (14,29%) женщин, а во 2 группе — у 3 (10%) мужчин и 11 (14,1%) женщин. Избыточная масса тела в 1 группе наблюдалась у 12 (36,36%) мужчин и 39 (34,82%) женщин, а во 2 группе — среди 11 (36,67%) мужчин и 24 (30,77%) женщин. Ожирение 1 степени диагностировалось в 1 группе у 6 (18,18%) мужчин и 24 (21,43%) женщин, а во 2 группе — у 8 (26,67%) мужчин и 30 (38,46%) женщин. Ожирение 2 степени в 1 группе верифицировалось у 4 (12,12%) мужчин и 33 (29,46%) женщин, а во 2 группе — у 8 (26,67%) мужчин и 9 (11,54%) женщин. Ожирение 3 степени в 1 группе наблюдалось только у 1 (3,03%) мужчины, а во 2 группе только у 4 (5,13%) женщин. Статистически достоверных отличий между 1 и 2 группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Во-вторых, у каждого пациента учитывалось наличие или отсутствие сопутствующей патологии.

Артериальная гипертензия имела у 206 (81,42%) пациентов. В 1 группе у 27 (81,82%) мужчин и 93 (83,04%) женщин. Во 2 группе регистрировалась среди 23 (76,67%) мужчин и 63 (80,77%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе среди пациентов 1 группы был у 2 (6,06%) мужчин и 4 (3,57%) женщин. У пациентов 2 группы данная патология была зафиксирована только среди мужчин у 4 (13,33%) пациентов. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,96$).

Нарушение ритма сердца в 1 группе регистрировалось у 11 (33,33%) мужчин и 22 (19,64%) женщин. Во 2 группе отклонения в сердечном ритме фиксировались у 13 (43,33%) мужчин и 13 (16,67%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,87$).

Патология клапанов сердца в 1 группе имела у 17 (51,52%) мужчин и 83 (74,11%) женщин. Среди пациентов 2 группы подобные нарушения наблюдались у 15 (50%) мужчин и 54 (69,23%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,43$).

Такая нозологическая единица, как стенокардия напряжения, регистрировалась у 40 (15,81%) больных. В 1 группе она регистрировалась у 3 (9,09%) мужчин и 17 (15,18%) женщин, во 2 группе — у 9 (30%) мужчин и 11 (14,1%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,5$).

Что касается хронической сердечной недостаточности, то среди общего числа пациентов она наблюдалась у 127 (50,2%) больных. В 1 группе ХСН фиксировалась у 16 (48,48%) мужчин и 58 (51,79%) женщин. Во 2 группе данную нозологическую единицу выявили у 12 (46,67%) мужчин и 45 (57,69%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Сахарный диабет (СД) 2 типа регистрировался в 1 группе у 3 (9,09%) мужчин и 11 (9,82%) женщин. Во 2 группе он наблюдался у 8 (26,67%) мужчин и 7 (8,87%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,9$).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имелись у преобладающего числа пациентов, включенных в исследование. Среди больных из 1 группы патология ЖКТ регистрировалась у 32 (96,97%) мужчин и 103 (91,96%) женщин. Во 2 группе нарушения наблюдались у 30 (100%) мужчин и 71 (91,03%) женщины. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,53$).

Заболевания вен в 1 группе среди мужчин наблюдались у 9 (27,27%) пациентов, а среди женщин — у 50 (44,64%) больных. Во 2 группе данная патология фиксировалась у 8 (26,67%) мужчин и 35 (44,87%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами нет ($p = 0,84$). У всех наблюдаемых оценивали риск развития венозных тромбозомболических осложнений по шкале Caprini, и в 100% случаев риск был высоким.

Перед операцией всем пациентам определялась степень анестезиологического риска (ASA). II степень ASA в 1 группе была верифицирована среди 3 (9,09%) мужчин и 10 (8,93%) женщин, а во 2 группе — у 6 (20%) мужчин и 13 (16,67%) женщин. В подавляющем большинстве случаев устанавливалась III степень ASA.

В 1 группе у 30 (90,91%) мужчин и 102 (91,07%) женщин, а во 2 группе — среди 24 (80%) мужчин и 65 (83,33%) женщин. Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p = 0,38$).

На заключительном этапе исследования был проведена оценка отношения и разности рисков развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от наличия соответствующих факторов.

Для пациентов 1 группы с состоявшимся тромбозом статистически достоверные различия наблюдались по следующим параметрам: по ИМТ — между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p = 0,037$); по возрасту — 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) ($p = 0,029$); а также по ИМ в анамнезе ($p = 0,00002$), СД 2 типа ($p = 0,00001$) и патологией вен ($p = 0,045$).

Во 2 группе у пациентов с развившимся тромбозом достоверные отличия фиксировались между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p = 0,044$) и ожирением 2 и 1 степеней ($p = 0,039$), а также между пациентами пожилого и старческого возраста ($p = 0,037$).

У пациентов 1 и 2 групп, послеоперационный период которых осложнился развитием тромбозов, отмечена значимая разница по показателю ВИ ($p = 0,023$).

В 1 группе у пациентов с кровотечениями статистически значимые различия были отмечены между пациентами пожилого и старческого возраста ($p = 0,015$).

Так как во 2 группе не было зафиксировано случаев кровотечений в раннем послеоперационном периоде, то анализ факторов риска геморрагических осложнений в этой группе больших проведен не был.

При анализе других факторов риска в 1 и 2 группах не было выявлено статистически значимой разницы у пациентов с состоявшимися тромбозами и кровотечениями ($p > 0,05$).

Для факторов, проявивших статистически значимое влияние на развитие тромбоза или кровотечения, был проведен анализ отношения и разности рисков.

Для пациентов 1 группы со статистической достоверностью было показано, что ожирение 2 степени повышало риск развития ВТЭО

в 8,75 раза (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 раза (ОР = 16,875, ДИ = 5,507–51,337), патология вен — в 8,1 раза (ОР = 8,1, ДИ = 1,0150–64,654), а возраст пациентов старше 75 лет — в 6,8 раза — (ОР = 6,8, ДИ = 1,377–33,573).

Во 2 группе у пациентов с развившимся тромбозом отсутствовала вариация значимых факторов, то есть все пациенты с состоявшимся тромбозом были с ожирением 2 степени и старческого возраста, поэтому выполнить оценку отношения и разности рисков не представлялось возможным.

Что касается геморрагических осложнений, то в 1 группе фактор возраста старше 75 лет был ассоциирован с повышением риска развития кровотечений в 12 раз (ОР = 12, ДИ = 1,445–99,678).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 1 группе пациентов с ВИ ≤ 17 ч. было зарегистрировано 22 (81,48%) осложнения, из них 11 (50%) — тромбозов и 11 (50%) — кровотечений. Во 2 группе с ВИ 18–24 ч. зарегистрировано 5 (4,63%) осложнений, и во всех случаях это были тромбозы. В 1 группе тромбозов развилось в 2,2 раза больше, чем во 2 группе ($p < 0,05$), при этом все эти случаи ($n = 11$) были связаны с транексамовой кислотой. В целом 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения этого ЛС, причем 16 (88,89%) из них относились к 1 группе, то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч., что свидетельствовало о значимости величины ВИ между гемостатическими и антикоагулянтными ЛС для развития тромбгеморрагических осложнений. Для развития тромбозов наиболее нежелательным сочетанием оказалось «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» (66,67%), а также наличие таких сопутствующих факторов, как ожирение 2 степени, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание вен и возраст старше 75 лет. Для развития кровотечений наиболее нежелательной комбинацией стала «аминометилбензойная кислота + парнапарин натрия + гепарин» (100%) и возраст старше 75 лет.

Проведенное ретроспективное исследование показало влияние ВИ между применением ЛС гемостатического и антикоагулянтного спектров активности на частоту развития тромбгеморрагических осложнений у больных, перенесших тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей. Основываясь на полученных результатах, в аспекте предупреждения

подобных осложнений была сформулирована рекомендация о соблюдении ВИ между обозначенными группами ЛС не менее 18 ч., особенно в случае применения транексамовой кислоты. Данный тезис не противоречит общепринятым рекомендациям по профилактике тромбозмболических осложнений², в соответствии с которыми начинать антикоагулянтную терапию следует в первые сутки (6–24 ч. после операции). Кроме этого, крайне важно учитывать наличие у больных данного профиля таких сопутствующих факторов риска, как ожирение 2 степени, СД 2 типа, ИМ в анамнезе, патология вен и возраст старше 75 лет, требующих дифференцированного подхода к выбору адекватного, персонализированного комплекса профилактических мер.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 18/17 от 23.10.2017.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the local independent committee for ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, Russia), Protocol No. 18/17 of 23 October, 2017.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding from sponsors was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(5): 553–561. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
2. Keurentjes J.C., Van Tol F.R., Fiocco M., Schoones J.W., Nelissen R.G. Minimal clinically important differences in health-related quality of life after total hip or knee replacement: A systematic review. *Bone Joint Res*. 2012; 1(5): 71–77. DOI: 10.1302/2046-3758.15.2000065
3. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J*. 2011; 5: 80–85. DOI: 10.2174/1874325001105010080
4. Leitner L., Türk S., Heidinger M., Stöckl B., Posch F., Maurer-Ertl W., et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Rep*. 2018; 8(1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w
5. Singh J.A., Yu S., Chen L., Cleveland J.D. Rates of total joint replacement in the united states: future projections to 2020–2040 using the National Inpatient Sample. *J. Rheumatol*. 2019; 46(9): 1134–1140. DOI: 10.3899/jrheum.170990
6. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Черный А.Ж., Муравьева Ю.В., Гончаров М.Ю. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2013; (3): 167–190. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
7. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Муравьева Ю.В. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (1): 136–151. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151
8. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние специализированной травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017; (1): 5–11. DOI: 10.32414/0869-8678-2017-1-5-11
9. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозмболических осложнений после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(1): 129–143. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
10. Almegren M.O., Alhedaihy A.A., Alomri A.S., Albawardy N.F., Mesmar R.S., Al Qahtani M.A. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi medical journal*. 2018; 39(11): 1096–1101. DOI: 10.15537/smj.2018.11.23545
11. Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э. Профилактика венозных тромбозмболий и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(6): 797–804. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-797-804
12. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая крово-

² Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9(4(2)):1–52.

- потеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (6): 97. DOI: 10.17513/spno.27272
13. Европейское общество кардиологов. Европейское общество анестезиологов. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (8): 7–66. DOI: 13. 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66
14. 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
15. Юсеф А.И., Ахтямов И.Ф. Особенности артропластики у пациентов с избыточной массой тела (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(2): 115–123. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-115-123
16. Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Мугутдинов З.А. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(3): 45–54. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54

REFERENCES

1. Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(5): 553–561 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
2. Keurentjes J.C., Van Tol F.R., Fiocco M., Schoones J.W., Nelissen R.G. Minimal clinically important differences in health-related quality of life after total hip or knee replacement: A systematic review. *Bone Joint Res*. 2012; 1(5): 71–77. DOI: 10.1302/2046-3758.15.2000065
3. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J*. 2011; 5: 80–85. DOI: 10.2174/1874325001105010080
4. Leitner L., Türk S., Heidinger M., Stöckl B., Posch F., Maurer-Ertl W., et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Rep*. 2018; 8(1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w
5. Singh J.A., Yu S., Chen L., Cleveland J.D. Rates of total joint replacement in the united states: future projections to 2020-2040 using the National Inpatient Sample. *J. Rheumatol*. 2019; 46(9): 1134–1140. DOI: 10.3899/jrheum.170990
6. Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Cherniy A.Z., Muravyeva Y.V., Goncharov M.Y. Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013; (3): 167–190 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
7. Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Fil A.S., Muravyeva Y.V. Data of knee arthroplasty register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics for period 2011–2013. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; (1): 136–151 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151
8. Es'Kin N.A., Andreeva T.M. State of Specialized Trauma and Orthopaedic Care in the Russian Federation. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii imeni N.N. Priorova*. 2017; (1): 5–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32414/0869-8678-2017-1-5-11
9. 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? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(1): 129–143 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
10. Almegren M.O., Alhedaithy A.A., Alomri A.S., Albawardy N.F., Mesmar R.S., Al Qahtani M.A. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi medical journal*. 2018; 39(11): 1096–1101. DOI: 10.15537/smj.2018.11.23545
11. Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Markarov S.A., Khramov A.E. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(6): 797–804 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-797-804
12. Nakopiya V.B., Kornilov N.N., Bozhkova S.A., Kazemirskiy A.V., Goncharov M.Y. Hidden blood loss after total knee arthroplasty with complex thromboprophylaxis. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (6): 97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.27272
13. European Society of Cardiology. European Society of Anaesthesiology. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; (8): 7–66 (In Russ., English abstract). DOI: 13. 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66
14. Krasnova N.M., Sychev D.A., Aleksandrova T.N., Vengerovskii A.I. Risk of postoperative venous thromboembolic complication development in elderly patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(1): 85–93 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-85-93

15. Yousef A.I., Akhtyamov I.F. Arthroplasty features in overweight patients (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017; 23(2): 115–123 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-115-123
16. Cherkasov M.A., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Mugutdinov Z.A. Patient satisfaction following total hip replacement: predictors of success. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(3): 45–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-45-54

ВКЛАД АВТОРОВ

Головко Л.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, создание окончательного варианта с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сафроненко А.В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сухорукова Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр окончательного варианта с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ганцгорн Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, создание окончательного варианта с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Golovko L.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its finalising with a valuable intellectual investment; preparing for publication.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical and computing methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Safronenko A.V.

Concept development — statement of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Sukhorukova N.V.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the final manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gantsgorn E.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its finalising with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Головки Лилия Сергеевна* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6883-7155>

Контактная информация: e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru; тел.: 8-909-420-06-06;

ул. 23-я линия, д. 6а., г. Ростов-на-Дону, Россия, 344019

Сафроненко Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Сухорукова Наталия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3964-2137>

Ганцгорн Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Lilia S. Golovko* — Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6883-7155>

Contact information: e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru; tel.: 8 909 420 06 06;

23 Liniya str., 6a, Rostov-on-Don, 344019, Russia.

Andrey V. Safronenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Nataliya V. Sukhorukova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3964-2137>

Elena V. Gantsgorn — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author