

Лабораторные предикторы геморрагических осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов на фоне приема пероральных антикоагулянтов

Л.Б. Гайковая , К.Н. Замятина, А.Н. Ткаченко, И.Л. Уразовская, Д.Ш. Мансуров, А.Г. Балглей, В.М. Хайдаров, Б.Г. Алиев

Кафедра биологической и общей химии им. В.В. Соколовского
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ
Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

 **Контактная информация:** Гайковая Лариса Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Email: larisa.gaikovaya@szgmu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Современные прямые ингибиторы факторов свертывания крови для перорального приема (ривароксабан и апиксабан) позволяют существенно снизить риск развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Однако в ряде случаев у пациентов со скрытыми нарушениями в системе гемостаза применение прямых пероральных антикоагулянтов может сопровождаться повышенным риском развития послеоперационного кровотечения после артропластики тазобедренного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 38 пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава III ст., перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Средний возраст пациентов составлял 58 (33; 85) лет. Все пациенты получали ривароксабан или апиксабан в дозах, указанных Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. Ретроспективно в послеоперационном периоде пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 31 пациент (20 женщин и 11 мужчин), у которых после эндопротезирования тазобедренных суставов не было геморрагических осложнений, и 2-я группа – 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались геморрагические события в виде гематом в области раны.

Всем больным выполнены лабораторные исследования до операции, на первые и 10-е сутки после проведения артропластики. Лабораторное исследование включало определение показателей гемостаза (международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, D-димер) и биохимических (уровни в крови кальция общего, кальция ионизированного, сывороточного железа, С-реактивного белка (СРБ), креатинина), гематологических (содержание гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов) показателей, а также концентрацию ривароксабана или апиксабана в плазме крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе биохимических показателей у пациентов с геморрагическими осложнениями было выявлено статистически значимое повышение концентрации в крови фибриногена ($p=0,023$) по сравнению со случаями неосложненного течения. Концентрация сывороточного железа у мужчин с геморрагическими осложнениями в послеоперационный период была статистически значимо ниже, чем у пациентов без осложнений. Констатированы статистически значимые изменения в уровне ионизированного кальция (Ca^{2+}). У пациентов с геморрагическими осложнениями концентрация Ca^{2+} была статистически значимо ниже ($p=0,032$), чем у пациентов без осложнений, но в пределах референтных значений. У пациентов с геморрагическими осложнениями концентрация СРБ была в 2 раза выше, чем в группе без осложнений и в 8 раз выше по сравнению с референтными значениями.

ВЫВОДЫ

Концентрация железа в сыворотке крови у мужчин ниже 11 мкмоль/л и незначительная гиперфибриногенемия являются рисками развития гематом в зоне операции. Данные параметры могут быть использованы для прогноза риска развития геморрагических осложнений у пациентов ортопедического профиля, которые необходимо контролировать в крови перед операцией (уровень сывороточного железа у мужчин и фибриногена) и в первый день после нее (содержание СРБ).

Ключевые слова:

ривароксабан, апиксабан, эндопротезирование тазобедренного сустава, гемостаз, кровотечение

Ссылка для цитирования

Гайковая Л.Б., Замятина К.Н., Ткаченко А.Н., Уразовская И.Л., Мансуров Д.Ш., Балглей А.Г. и др. Лабораторные предикторы геморрагических осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов на фоне приема пероральных антикоагулянтов. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(3):369–375. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-3-369-375>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АЧТВ — активированное частичное
тромбопластиновое время
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
МНО — международное нормализованное
отношение

ППИ — перипротезная инфекция
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЭТБС — эндопротезирование тазобедренного сустава
СРБ — С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Эндопротезирование крупных суставов может нести в себе риски разных негативных последствий, в том числе как геморрагических, так и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1–4].

Тотальная артропластика тазобедренного сустава нередко сопровождается значительной периоперационной кровопотерей, достигающей в среднем 670–1040 мл [5]. В то же время профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью новых оральных антикоагулянтов также сопряжена с риском развития кровотечения. Прием антикоагулянтов для предотвращения венозной тромбоэмболии у пациентов, которым предстоит эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТБС), на стационарном и амбулаторном этапах может привести к развитию геморрагических осложнений.

Фармакодинамическими особенностями современных пероральных антикоагулянтов — ривароксабана и апиксабана — является то, что быстро достигаются их максимальные концентрации в плазме, они ингибируют Ха фактор, будучи его прямыми и обратимыми ингибиторами, а также характеризуются достаточно высокой биодоступностью от 50% (апиксабан) до 80–100% (ривароксабан) и периодами полувыведения 8–15 часов и 5–13 часов соответственно [6]. Несмотря на преимущества новых оральных антикоагулянтов, у пациентов со снижением функции почек назначение этих препаратов не рекомендовано в связи с риском развития кровотечений. По данным Т.А. Жировой (2014), в группе пациентов после ЭТБС, принимавших ривароксабан с целью профилактики ВТЭО, кровотечения возникали в 3% случаев [1].

Кроме того, развитие гематомы в области оперативного вмешательства является одним из факторов, вызывающих возникновение перипротезной инфекции (ППИ) [7]. А.А. Мясоедов и соавт. (2020) показали связь развития ППИ с длительностью (более 95 мин) и травматичностью оперативного вмешательства и соответственно объемом кровопотери (более 410 мл), исходно низким уровнем гемоглобина и высоким индексом массы тела [8].

По данным некоторых авторов, развитие геморрагических осложнений в месте операционной раны в виде раневой гематомы составляет 4,5% [5], а профузные кровотечения во время операций — 3,2% [9].

Несмотря на совершенствование техники проведения артропластики, применение современных фармакологических средств и адекватного анестезиологического сопровождения, риск развития геморрагических осложнений сохраняется и в настоящее время [10]. По мнению И.П. Антропова (2011), это связано с повреждением тканей во время операции, особенностями кровотечения из губчатой кости и костномозгового канала, гипокоагуляционными сдвигами в системе гемостаза [10].

Следовательно, оценку риска развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты, после ЭТБС целесообразно

осуществлять с применением лабораторных маркеров, которые определяются в период подготовки к хирургическому вмешательству.

Цель: определить лабораторные предикторы риска развития кровотечения у пациентов при ЭТБС на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов, находившихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и перенесших плановое ЭТБС в связи с остеоартритом III ст. Средний возраст пациентов составил 58 (33; 85) лет.

При поступлении в стационар и перед проведением плановой артропластики тазобедренного сустава всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование.

В первый день после операции пациенты получали прямые ингибиторы фактора Ха свертывания: ривароксабан (10 мг 1 раз/сут) или апиксабан (2,5 мг 2 раза/сут) в течение 5 недель в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО (2015) [11].

Ретроспективно в послеоперационном периоде пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 31 пациент (20 женщин и 11 мужчин), у которых после ЭТБС не было геморрагических осложнений, и 2-я группа — 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались геморрагические события в виде гематом в области раны.

Всем пациентам были выполнены лабораторные исследования до операции (исходно), после операции (в 1-й день приема антикоагулянта) и перед выпиской (10-й день после операции). В лабораторное исследование входило определение состояния гемостаза (международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер) на анализаторе STA-Compact (Stago, Франция). Биохимические показатели в крови (кальций общий, кальций ионизированный, сывороточное железо, С-реактивный белок (СРБ), креатинин) исследовали на анализаторе COBAS Integra 400plus (Roche, Швейцария) с соответствующими наборами реагентов. Клинический анализ крови осуществляли на анализаторе DxH-800 (Beckman Coulter, США) с расчетом эритроцитарных и тромбоцитарных индексов.

Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии в плазме крови пациентов определяли концентрацию ривароксабана и апиксабана на анализаторе ACL TOP 500CTS (Werfen, США) в 1-й день после операции и при выписке. Все методики осуществлялись по соответствующим инструкциям к наборам и анализаторам. Остаточный антикоагулянтный эффект прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан и апиксабан) оценивали по концентрации препарата в плазме крови. Об эффективности действия судили по максимальной концентрации (C_{max}) лекарствен-

ного средства в плазме (взятие крови осуществляли в момент достижения предполагаемой максимальной концентрации). Одновременно проводили оценку функции почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)* [12].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы *Jatovi*. Числовые значения представлены в виде медианы *Me (25; 75)%*. Для сравнения связанных количественных показателей использовали критерий Фридмана. Корреляции между показателями определяли по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявленных переменных проводили *ROC*-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения. Диагностическую ценность тестов определяли с использованием отношения правдоподобия *LR (Likelihood Ratio)*. *LR(+)* показывает, во сколько раз чаще положительные результаты данного диагностического теста выявляются у больных, чем у здоровых. При значении положительного отношения правдоподобия более 100 вероятность определяли, как «чрезвычайно высокая», 33–100 как «отличная», 10–33 как «хорошая», 3–10 как «удовлетворительная», 1–3 как «неудовлетворительная». *LR(-)* показывает, во сколько раз реже отрицательные результаты данного диагностического теста обнаруживаются у больных, чем у здоровых: при значении отрицательного отношения правдоподобия от 1 до 0,3 вероятность считали «неудовлетворительной», 0,3–0,1 — «удовлетворительной», 0,1–0,03 «хорошей», 0,03–0,01 — «отличной», менее 0,01 — «чрезвычайно высокой» (Я.Р. Магнус, 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первый день после ЭТБС в плазме крови средняя *Stax* ривароксабана составила 122,4 нг/мл (94; 178) и при выписке — 186,47 (152,8; 239) нг/мл; у пациентов, получавших аписабан, — 60,3 (14; 95,2) нг/мл и 79,85 (14; 196,4) нг/мл соответственно. Данные концентрации антикоагулянтов соответствовали терапевтическим интервалам. При этом оценивали показатели креатинина и СКФ до операции (табл. 1) и перед выпиской, которые были в пределах референтных значений, что в совокупности с адекватными терапевтическими дозами ривароксабана и аписабана расценивалось как эффективное и в то же время безопасное применение прямых оральных антикоагулянтов.

Таким образом, пациенты после ортопедической операции получали эффективную и безопасную антикоагулянтную терапию.

При ретроспективном разделении пациентов на две группы в зависимости от развития геморрагических осложнений было проведено сравнение исходных биохимических, включая некоторые маркеры гемостаза, и гематологических показателей.

У большинства пациентов перед операцией лабораторные показатели находились в пределах референтных значений, за исключением 11 пациентов, у которых было незначительное повышение уровня в крови фибриногена — до 5,85 г/л, троих пациентов мужского пола, у которых имелось снижение содержания в крови сывороточного железа, и одной женщины со снижением концентрации гемоглобина (110 г/л). При ретроспективном разделении на две группы 11 пациентов с повышенным исходным уровнем фибриногена распределились так, что 7 пациентов составили 1-ю

Таблица 1

Биохимические показатели у пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного сустава (до операции) с учетом развития впоследствии геморрагий

Table 1

Biochemical parameters of patients before elective hip replacement, taking into account subsequent development of hemorrhages

Показатель и референтный интервал	1-я группа (без осложнений)	2-я группа (с осложнениями)	<i>p</i>
МНО (0,85–1,2)	1,00 [0,98; 1,06]	0,97 [0,97; 0,99]	0,192
АЧТВ, сек (25–33)	31,2 [29,6; 33,9]	30,5 [28,9; 31,9]	0,275
Фибриноген, г/л (2–4)	3,67 [3,44; 4,32]	5,18 [4,05; 5,85]	0,023
<i>D</i> -димер, мкг/мл (0–0,5)	0,18 [0,137; 0,257]	0,32 [0,191; 0,512]	0,181
Са, ммоль/л (2,2–2,7)	2,42 [2,34; 2,49]	2,34 [2,33; 2,46]	0,624
Ca ²⁺ , ммоль/л (1,12–1,32)	1,30 [1,28; 1,32]	1,27 [1,25; 1,28]	0,032
Fe, мкмоль/л (Ж – 6,6–24,6; М – 10,6–28,3)	женщины 12,6 [9,13; 17,6] мужчины 17,1 [13,7; 21,2]	9,30 [8,95; 11,7] 9,00 [8,03; 11,0]	0,514 0,043
СРБ, мг/л (0–5)	2,9 [2,16; 4,51]	4,66 [2,1; 5,22]	0,679
Креатинин, мкмоль/л (Ж – 44–97; М – 62–115)	женщины 75,3±10,3 мужчины 74 [69; 91,5]	75,5 [68,5; 120] 73,7±7,02	0,850 0,732
СКФ, мл/мин (80–120)	женщины 73,5±12,7 мужчины 92,9±27,8	65±32,3 102±15,6	0,399 0,602

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок
Notes: АЧТВ – activated partial thromboplastin time; МНО – international normalized ratio; СКФ – glomerular filtration rate; СРБ – C-reactive protein

группу (без осложнений), а 4 пациента – 2-ю группу (с осложнениями). Один пациент с исходно низким содержанием железа в крови попал в 1-ю группу, а 2 мужчин — во 2-ю группу. Только в одном наблюдении до операции показатель гемоглобина был ниже референтного интервала (2-я группа).

При анализе биохимических показателей (см. табл. 1) у пациентов 2-й группы было выявлено статистически значимое повышение концентрации фибриногена ($p=0,023$) по сравнению с 1-й группой, у которых в послеоперационном периоде геморрагические осложнения не наблюдались. Незначительное повышение фибриногена у пациентов перед операцией, возможно, было обусловлено воспалительными процессами, связанными с сопутствующими заболеваниями.

Концентрация сывороточного железа у пациентов мужского пола с геморрагическими событиями (2-я группа) в послеоперационном периоде была статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й группы. У женщин статистически значимых различий этого показателя не наблюдалось.

Также установлены статистически значимые изменения в уровне ионизированного кальция (Ca²⁺). У пациентов 2-й группы его концентрация была статистически значимо ниже ($p=0,032$), чем у пациентов 1-й группы, но в пределах референтных значений.

Следовательно, среди пациентов, которым было проведено плановое ЭТБС, и у которых впоследствии возникли геморрагические осложнения, наблюдалось снижение уровня железа в сыворотке у мужчин, а у всех — и повышение концентрации фибриноге-

на. Несмотря на статистически значимое повышение содержания ионизированного кальция в крови, этот показатель не может быть прогностически значимым, так как его значение находилось в пределах референтного интервала.

Для повышения прогностической значимости лабораторных показателей при оценке риска кровотечений до операции был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой, расчетом площади под кривой (AUC) и отношения правдоподобия (LR) для сывороточного железа и фибриногена.

Для концентрации сывороточного железа у мужчин диагностическим критерием между пациентами с осложнениями и без таковых определен уровень "cut-off" ниже 11 мкмоль/л с чувствительностью 85,7%, специфичностью 99%, площадью под кривой 0,939 и отношением правдоподобия LR(+) 85,7 и LR(-) 0,14. Дефицит сывороточного железа у мужчин перед операцией, следовательно, является значимым фактором для развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде после ЭТБС.

Диагностическая значимость уровня фибриногена у пациентов установлена выше 4,65 г/л с чувствительностью 57,1%, специфичностью 87,1%, площадью под кривой 0,728 и отношением правдоподобия LR(+) 4,43 и LR(-) 0,49. Гиперфибриногемия, по нашему мнению, следует рассматривать как дополнительный критерий для включения пациентов в группу риска по развитию осложнений после операции.

При анализе гематологических показателей не было обнаружено статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами. Хотя обращает на себя внимание, что во 2-й группе среднее значение концентрации гемоглобина у женщин было несколько ниже референтных значений.

Таким образом, установлено, что у госпитализированных пациентов перед операцией необходимо осуществлять лабораторный контроль концентрации сывороточного железа в крови у мужчин и уровня фибриногена у всех пациентов. Следует обращать внимание как на снижение концентрации фибриногена как маркера гипокоагуляции, так и на его повышение, обусловленное сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями. По данным ряда авторов, у пациентов с остеоартрозами достаточно часто встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (49%), ожирение (31%), сахарный диабет (47%) и патология желудочно-кишечного тракта (67%) [13, 14]. У 90% пациентов пожилого возраста травматологического профиля встречалось сочетание нескольких хронических заболеваний, в основном патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия — 73%, ишемическая болезнь сердца — 46,7%), заболевания органов пищеварения (55%) и др. [14].

При анализе лабораторных показателей у двух групп пациентов после операции (табл. 2) были выявлены статистически значимые различия между 1-й группой пациентов без осложнений и 2-й группой с развитием осложнений по аналогичным показателям (содержание в крови фибриногена и сывороточного железа у мужчин), а также по уровню СРБ в крови. У пациентов 2-й группы с осложнениями концентрация СРБ была в 2 раза выше, чем в 1-й группе (без осложнений) и в 8 раз выше по сравнению с референтными значениями.

У пациентов после операции наблюдалось снижение концентрации гемоглобина и количества эритро-

Таблица 2

Биохимические и гематологические показатели у пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного сустава (после операции) с учетом развития впоследствии геморрагий

Table 2

Biochemical and hematological parameters of patients after elective hip replacement, taking into account subsequent development of hemorrhages

Показатель и референтный интервал	1-я группа (без осложнений)	2-я группа (с осложнениями)	p
МНО, (0,85–1,2)	1,20 [1,06; 1,46]	1,15 [1,13; 1,21]	0,559
АЧТВ, сек (25–33)	32,2 [30,3; 33,5]	29,6 [29,5; 33,9]	0,940
Фибриноген, г/л (2–4)	5,85 [5,05; 6,38]	7,64 [7,37; 8,79]	0,001
D-димер, мкг/мл (0–0,5)	2,54 [1,85; 3,77]	1,62 [1,25; 2,5]	0,192
Са, ммоль/л (2,2–2,7)	2,23 [2,16; 2,34]	2,27 [2,17; 2,29]	0,940
Ca ²⁺ , ммоль/л (1,12–1,32)	1,25 [1,21; 1,27]	1,23 [1,21; 1,25]	0,575
Fe, мкмоль/л	женщины 8,90 [6,42; 9,85]	4,20 [3,45; 5,45]	0,056
(Ж – 6,6–24,6; М – 10,6–28,3)	мужчины 9,1 [7,15; 10,9]	5,35 [4,63; 6,13]	0,048
СРБ, г/л (0–5)	21,5 [12,1; 29,8]	41,3 [31,7; 69,9]	0,001
PLT, 10 ⁹ /л (150–450)	193 [182; 220]	207 [194; 280]	0,346
MPV, фл (7,4–10,4)	8,1 [7,85; 8,55]	8,5 [7,8; 8,75]	0,597
RBC, 10 ¹² /л	женщины 3,65 [3,30; 4,08]	3,48 [3,34; 3,58]	0,222
(Ж – 3,7–4,7; М – 4–5)	мужчины 3,67 [3,32; 4,11]	3,55 [3,17; 3,95]	0,947
HGB, г/л	женщины 106 [99,5; 116]	105 [100; 106]	0,477
(Ж – 120–140; М – 130–160)	мужчины 109 [101; 108]	106 [99,5; 111]	0,716

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; СРБ – С-реактивный белок; PLT – количество тромбоцитов; MPV – средний объем тромбоцитов; RBC – количество эритроцитов; HGB – концентрация гемоглобина
Notes: АЧТВ – activated partial thromboplastin time; МНО – international normalized ratio; СРБ – C-reactive protein; PLT – platelet count; MPV – mean platelet volume; RBC – red blood cell count; HGB – hemoglobin concentration

цитов в первые сутки после операции, обусловленные кровопотерей во время операции [5, 15].

Статистически значимых отклонений в показателях гемостаза между группами и по сравнению с референтными интервалами отмечено не было, кроме фибриногена, повышение которого связано с травматичностью оперативного вмешательства [8, 10, 16].

Благодаря лабораторно подтвержденной эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии, у пациентов в послеоперационном периоде венозных тромбозов и профузных кровотечений не наблюдалось, раневые гематомы были верифицированы только у 7 пациентов, что подтверждает необходимость оценки рисков геморрагий с помощью лабораторных тестов.

Выводы

1. Установлено, что концентрация сывороточного железа ниже 11 мкмоль/л у мужчин является важным критерием для включения пациента в группу риска развития гематом в области хирургического вмешательства, а уровень фибриногена выше 4,65 г/л следует рассматривать как дополнительный показатель мониторинга состояния пациентов для исключения возникновения геморрагических осложнений.

2. Данные показатели рекомендуются контролировать перед операцией (уровень фибриногена и сывороточного железа у мужчин) и в первый день после операции (содержание С-реактивного белка в крови).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Жирова Т.А., Лыков М.С., Зырянов М.Н., Бабушкин В.Н. Новые пероральные антикоагулянты в структуре тромбопрофилактики на фоне рутинного использования транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(6):34–38.
- Almegren MO, Alhedaithy AA, Alomri AS, Albawardy NF, Mesmar RS, Al Qahtani MA. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi Med J*. 2018;39(11):1096–1101. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.11.23545> PMID: 30397708
- Moorhouse A, Giddins G. National variation between clinical commissioning groups in referral criteria for primary total hip replacement surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(6):443–445. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0044> PMID: 29962296
- Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):416. <https://doi.org/10.3390/medicina56090416> PMID: 32824931
- 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. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016677-82>
- Сычев Д.А., Синицина И.И., Помяя И.В., Варданян А.В., Леванов А.Н. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2017;57(11):84–93. <https://doi.org/10.0087/cardio.2017.11.10058>
- Борисова Л.В., Николаев Н.С., Пчелова Н.Н., Любимов Е.А. Кровотечение и тромбоз: дисбаланс гемостаза как предиктор развития инфекционных осложнений после протезирования крупных суставов (клинический случай). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2019;1(35):5–10. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.1.5-10>
- Мясоедов А.А., Торопов С.С., Березин Г.В., Карелкин В.В., Тотоев З.А., Шубняков И.И. и др. Факторы риска развития перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(1):40–47. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-1-40-47>
- Сафаров Д.М. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник Авиценны*. 2017;19(4):528–531. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-528-531>
- Антропова И.П., Юшков Б.Г. Особенности реакции системы гемостаза на крупное ортопедическое хирургическое вмешательство. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2010;4(32):52–56.
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):1–52.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002> PMID: 10075613
- 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. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83>
- 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. [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2\(15\).31312](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31312)
- Касимова А.Р., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Сараев А.В., Петухов А.И., Журавков А.А. и др. Влияние фармакологической тромбопрофилактики, турникета и дренирования на геморрагические осложнения в ранние сроки после эндопротезирования коленного сустава: предварительные результаты. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):70–80. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-70-80>
- Newman JM, Abola MV, Macpherson A, Klika AK, Barsoum WK, Higuera CA. ABO Blood Group Is a Predictor for the Development of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):254–258. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.063> PMID: 28366316
- Zhirova TA, Lykov MS, Zyrianov MN, Babushkin VN. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis under routine use of tranexamic acid after hip joint arthroplasty. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;59(6):34–38. PMID: 25831700. (In Russ.)
- Almegren MO, Alhedaithy AA, Alomri AS, Albawardy NF, Mesmar RS, Al Qahtani MA. Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. A retrospective study. *Saudi Med J*. 2018;39(11):1096–1101. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.11.23545> PMID: 30397708
- Moorhouse A, Giddins G. National variation between clinical commissioning groups in referral criteria for primary total hip replacement surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(6):443–445. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0044> PMID: 29962296
- Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):416. <https://doi.org/10.3390/medicina56090416> PMID: 32824931
- Kaplunov OA, Mikhin IV, Biriukov SN. Balance of hemostasis and anticoagulation therapy techniques for hip arthroplasty. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(6):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016677-82>
- Sychev DA, Sinitsina II, Tsomaya IV, Vardanyan AV, Levanov AN. Clinico-Pharmacological and Clinical Basis of Multiplicity of Intake of Novel Oral Anticoagulants. *Kardiologiia*. 2017;57(11):84–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.0087/cardio.2017.11.10058>
- Borisova LV, Nikolaev NS, Pchelova NN, Lubimov EA. Bleeding and thrombosis: hemostasis imbalance as a predictor of the development infectious complications after prosthetics of large joints. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2019;1(35):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.1.5-10>
- Myasoedov AA, Toropov SS, Berezin GV, Karelkin VV, Totoev ZA, Shubnyakov II, et al. Risk Factors for Prosthetic Joint Infection after Primary Hip Arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(1):40–47. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-1-40-47>
- Safarov JM. Complications of Hip Joint Endoprosthesis. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(4):528–531. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-528-531>
- Antropova IP, Yushkov BG. Features of Haemostatic System Reaction to the Major Orthopaedic Surgical Intervention. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2010;4(32):52–56. (In Russ.)
- Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, et al. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO). *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2015;9(4–2):1–52. (In Russ.)
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002> PMID: 10075613
- Golovko LS, Safronenko AV, Gantsgorn EV. Thrombosis and bleeding after endoprosthesis 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83>
- Krasnova NM, Vengerovsky AI, Aleksandrova TN. Comorbid conditions in elderly patients at trauma and orthopedic departments. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(2):48–56. (In Russ.) [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2\(15\).31312](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31312)
- Kasimova AR, Bozhkova SA, Tikhilov RM, Saraev AV, Petukhov AI, Zhuravkov AA, et al. The Effect of Pharmacological Thromboprophylaxis, Tourniquet and Drainage on Hemorrhagic Complications in the Early Stage after Knee Arthroplasty: Preliminary Results. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):70–80. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-70-80>
- Newman JM, Abola MV, Macpherson A, Klika AK, Barsoum WK, Higuera CA. ABO Blood Group Is a Predictor for the Development of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):254–258. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.063> PMID: 28366316

REFERENCES

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Гайковая Лариса Борисовна** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>, larisa.gaikovaya@szgmu.ru;
 20%: идея, научное руководство, написание статьи
- Замятина Ксения Николаевна** аспирант кафедры биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0002-6890-6357>, ksenija.zamyatina@yandex.ru;
 15%: разработка дизайна исследования, получение лабораторных данных
- Ткаченко Александр Николаевич** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;
<https://orcid.org/0000-0003-4585-5160>, altkachenko@mail.ru;
 15%: обсуждение результатов, редактирование статьи
- Уразовская Ирина Леонидовна** кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0003-4165-4599>, langelova@yandex.ru;
 12%: обсуждение результатов
- Мансуров Джалолидин Шамсидинович** кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0002-1799-641X>, jalolmedic511@gmail.com;
 11%: обсуждение результатов
- Балглей Александр Германович** ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0003-0964-6871>, balgley.aleksandr@szgmu.ru;
 10%: сбор материала
- Хайдаров Валерий Михайлович** кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0002-0754-4348>, drxaydarov@mail.ru;
 9%: анализ материала
- Алиев Бахтияр Гаджиевич** врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0003-0664-6198>, dr.aliyev@mail.ru;
 8%: сбор материала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Laboratory Predictors of Hemorrhagic Complications in Patients With Total Hip Arthroplasty and Treatment With Direct Oral Anticoagulants

L.B. Gaikovaya ✉, **K.N. Zamyatina**, **A.N. Tkachenko**, **I.L. Urazovskaya**, **D.Sh. Mansurov**, **A.G. Balgley**, **V.M. Khaidarov**, **B.G. Aliyev**

Biological and General Chemistry named after. V.V. Sokolovsky
 I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
 41, Kirochnaya Str., 191015, Saint-Petersburg, Russian Federation

✉ **Contacts:** Larisa B. Gaikovaya, Associate Professor, Head, Department of Biological and General Chemistry named after. V.V. Sokolovsky, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.
 Email: larisa.gaikovaya@szgmu.ru

INTRODUCTION Direct oral anticoagulants (DOAC) rivaroxaban and apixaban have significantly reduced the risk of developing venous thromboembolic complications (VTEC). However, the use of DOAC may be associated with a higher risk of bleeding, especially actual in patients after total hip arthroplasty (THA).

MATERIAL AND METHODS We enrolled 38 patients with moderate osteoarthritis of the hip joints undergoing THA. The mean age of patients was 58 (33; 85) years. All the patients received rivaroxaban or apixaban in the doses specified by Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Retrospectively, in the postoperative period, the patients were divided into two groups: Group 1 – 31 patients (20 women and 11 men), who had no hemorrhagic complications after hip replacement; and Group 2 – 7 patients (4 women and 3 men) who experienced hemorrhagic events in the form of hematomas in the wound area.

Laboratory tests were performed for all patient baseline (1st day of hospitalization), after surgery (1st day after THA), and on the 7th day after THA. Analyses included the determination of hemostasis parameters (INR, aPPT, fibrinogen, D-dimer), hematological (HGB, PLT, RBC) and biochemical parameters (calcium, ionized calcium, serum iron, hs-CRP).

RESULTS The analysis of biochemical parameters in patients with hemorrhagic complications revealed a significant increase of fibrinogen ($p=0,023$) compared with uncomplicated cases. Serum iron concentration in men with hemorrhagic complications in the postoperative period was significantly lower than in patients without complications. In patients with hemorrhagic complications, the ionized calcium was lower ($p=0,032$) than in patients without complications, but within the reference values. The hs-CRP concentration in the group with hemorrhagic complications was twice higher than in the group without complication and eight times above the reference values.

CONCLUSION The concentration of iron in the blood serum in men below 11 mmol/l and a slight hyperfibrinogenemia of 4.65 g/l in all the patients are the risks of developing hematomas in the area of surgery. These parameters should be used to predict the risk of hemorrhagic complications in patients before THA and recommended for control before the surgery and on the 1st day after THA (hs-CRP).

Keywords: rivaroxaban, apixaban, total hip arthroplasty, hemostasis, bleeding

For citation Gaikovaya LB, Zamyatina KN, Tkachenko AN, Urazovskaya IL, Mansurov DSh, Balgley AG, et al. Laboratory Predictors of Hemorrhagic Complications in Patients With Total Hip Arthroplasty and Treatment With Direct Oral Anticoagulants. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(3):369–375. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-3-369-375> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Larisa B. Gaikovaya	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Biological and General Chemistry named after. V.V. Sokolovsky, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. https://orcid.org/0000-0003-1000-1114 , larisa.gaikovaya@szgmu.ru ; 20%, idea, scientific guidance, article writing
Kseniya N. Zamyatina	Postgraduate, Department of Biological and General Chemistry named after. V.V. Sokolovsky, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-6890-6357 , ksenija.zamyatina@yandex.ru ; 15%, study design development, laboratory research
Aleksandr N. Tkachenko	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-4585-5160 , altkachenko@mail.ru ; 15%, discussion of results, article editing
Irina L. Urazovskaya	Candidate of Medical Sciences, Lecturer, Department of Hospital Surgery and Cardiology named after. M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-4165-4599 , langelova@yandex.ru ; 12%, discussion of results
Djalolidin Sh. Mansurov	Candidate of Medical Sciences, Lecturer, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-1799-641X , jalolmedic511@gmail.com ; 11%, discussion of results
Alexander G. Balgley	Lecturer, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-0964-6871 , balgley.aleksandr@szgmu.ru ; 10%, material collection
Valery M. Khaidarov	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopedic and Military Field Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-0754-4348 , drxaydarov@mail.ru ; 9%, material analysis
Bakhtiyar G. Aliyev	Orthopedic Surgeon, Department of Traumatology and Orthopedics, Clinic named after. Peter the Great, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-0664-6198 , dr.aliyev@mail.ru ; 8%, material collection

Received on 26.02.2022

Review completed on 15.06.2022

Accepted on 27.06.2023

Поступила в редакцию 26.02.2022

Рецензирование завершено 15.06.2022

Принята к печати 27.06.2023