

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-005.1-08:616-001

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Замятина К. Н., Гайковая Л. Б., Шпаков М. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гайковая Лариса Борисовна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия,
191015.
E-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2023
и принята к печати 19.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить состояние системы гемостаза и риск развития геморрагических осложнений у больных до и после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема антикоагулянтов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 85 пациентов: 46 женщин (средний возраст $62,8 \pm 8,95$) и 39 мужчин (средний возраст $55,1 \pm 14,3$), находившихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России по поводу планового эндопротезирования тазобедренного сустава. Все пациенты после операции получали ривароксабан или апиксабан в дозах, соответствующих Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. Ретроспективно в послеоперационном периоде в зависимости от появления осложнений пациенты были разделены на группы: 78 пациентов (42 женщины и 36 мужчин), у которых их не было (основная группа), и 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались гематомы в области раны. Всем больным выполнены лабораторные исследования (ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриноген, D-димер) до операции, в 1-е сутки и 10-е сутки, определение концентрации ривароксабана или апиксабана в плазме крови на 1-е и 10-е сутки после артропластики и полиморфизма гена G(-455) A, ответственного за синтез фибриногена. **Результаты.** У пациентов с гематомами в области операционной раны выявлена незначительная гиперфибриногенемия ($5,18 [3,82;5,85]$ г/л) до оперативного вмешательства, не связанная с полиморфизмом гена G(-455)A. Значимое повышение концентрации фибриногена было у пациентов на 1-й день после эндопротезирования, что связано с травмирующими факторами оперативного вмешательства, и концентрация фибриногена у пациентов с геморрагическими осложнениями была значимо выше ($p = 0,001$) по сравнению со случаями неосложненного послеоперационного течения в связи с большим объемом крово-

потери. Повышение концентрации фибриногена и уровня D-димера выше референтных значений отмечалось на 10-й день после эндопротезирования, но значимых различий между группами не наблюдалось. Концентрация ривароксабана в крови была в пределах терапевтического интервала на всем периоде наблюдения, а апиксабана — выше терапевтической дозы в группе пациентов с осложнениями в 1-й день после операции, при этом тромбозов и кровотечений у пациентов не установлено. **Заключение.** Гиперфибриногенемия у пациентов в предоперационном периоде и после операции может быть дополнительным фактором развития послеоперационных осложнений. Определение концентрации ривароксабана и апиксабана в плазме крови с помощью автоматического хромогенного теста позволяет оценивать их антикоагулянтное действие.

Ключевые слова: апиксабан, гемостаз, ривароксабан, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для цитирования: Замятина К.Н., Гайковая Л.Б., Шпаков М.М. Прогностическая значимость показателей системы гемостаза у пациентов травматологического профиля при приеме антикоагулянтов. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3(4):30-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-30-37.

PROGNOSTIC VALUE OF HEMOSTASIS SYSTEM INDICATORS IN PATIENTS WITH A TRAUMATOLOGICAL PROFILE WHEN TAKING ANTICOAGULANTS

Zamyatina K. N., Gaikovaya L. B., Shpakov M. M.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gaikovaya Larisa B.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg,
Russia, 191015.
E-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

Received 17 May 2023; accepted 19 June 2023.

ABSTRACT

Objective. To assess the state of the hemostasis system and the risk of hemorrhagic complications in patients before and after hip replacement while taking anticoagulants. **Patients and methods.** The study included 85 patients, 46 women (average age 62.8 ± 8.95) and 39 men (average age 55.1 ± 14.3) who were in the Clinic of Traumatology and Orthopedics of the I.I. Mechnikov NWSMU

for planned hip replacement. All patients received rivaroxaban or apixaban at doses specified by Russian Clinical Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Retrospectively, in the postoperative period, the patients were divided into 2 groups: group 1 — 78 patients (42 women and 36 men) who had no hemorrhagic complications after hip replacement, and group 2 — 7 patients (4 women and 3 men) who had hemorrhagic events in the form of hematoma in the wound area. All patients underwent laboratory tests before surgery, on the first day and on the 10th day after arthroplasty. The laboratory study included the determination of hemostasis parameters (PT in seconds, PT % activity, APTB, Fibrinogen, D-dimer), the concentration of rivaroxaban or apixaban in blood plasma, molecular genetic study of the polymorphism of the G(-455)A gene. **Results.** When assessing the traumatic factors of surgical intervention in patients with hemorrhagic complications, the volume of blood loss is significantly higher ($p = 0,001$) compared with cases of uncomplicated course. Minor hyperfibrinogenemia (Me 5,18 g/l) before surgery was detected in group 2 patients. A statistically significant increase in fibrinogen concentration ($p = 0,006$) occurred in patients on the background of surgery and is associated with traumatic factors of surgery. There was an increase in the concentration of fibrinogen and the level of D-dimer above the reference values on the 10th day after endoprosthesis, but no statistically significant differences were observed in both groups. The concentration of rivaroxaban in the blood was within the therapeutic interval throughout the entire observation period, and apixaban was higher than the therapeutic dose in the group of patients with complications on the 1st day after surgery, while thrombosis and bleeding were not found in patients. **Conclusion.** Hyperfibrinogenemia in patients in the preoperative period and after surgery may be an additional factor in the development of postoperative complications. Determination of the concentration of rivaroxaban and apixaban in blood plasma using an automatic chromogenic test allows you to evaluate their anticoagulant effect.

Key words: apixaban, bleeding, hemostasis, rivaroxaban, total hip arthroplasty.

For citation: Zamyatina KN, Gaikovaya LB, Shpakov MM. Prognostic value of hemostasis system indicators in patients with a traumatological profile when taking anticoagulants. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):30-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-30-37.

Список сокращений: ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ДГР — дуоденогастральный рефлюкс, ОА — остеоартрит, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире выполняется около 1 млн эндопротезирований тазобедренного сустава, лидером является США, до 250 тыс. первичных эндопротезирований. В России коксартрозом и гонартрозом страдает 13 % населения старше 18 лет, что составляет около 4,2 млн человек, или около 3,78 тыс.

на 100 тыс. населения. С 2010 по 2020 гг. в РФ число больных остеоартритом (ОА) увеличилось почти в 2,5 раза. ОА крупных суставов представляет серьезную социально-экономическую проблему, так как является причиной инвалидизации населения и по распространенности занимает третье место среди всех причин, а по уровню временной нетрудоспособности — пятое [1]. Большие ортопедические операции сопряжены с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в травматологии и ортопедии всем пациентам после тотальной артропластики с целью профилактики ВТЭО назна-

чают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), у которых более предсказуемые фармакодинамика и фармакокинетика, и их назначение не вызывает дополнительных сложностей у клиницистов [3]. Данные препараты не требуют рутинного контроля свертывания крови. В связи с тем, что ортопедические вмешательства сопряжены с кровопотерей, у некоторых пациентов применение антикоагулянтов может сопровождаться риском геморрагического события после операции [4].

Несмотря на плановое клиничко-лабораторное обследование пациентов перед эндопротезированием и своевременную профилактику тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, остается риск возникновения инфекционных и геморрагических осложнений. В связи с этим актуален поиск лабораторных маркеров для оценки рисков осложнений в дооперационном и послеоперационном периодах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние системы гемостаза и риск развития геморрагических осложнений у больных до и после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема антикоагулянтов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 85 пациентов: 46 женщин (средний возраст $62,8 \pm 8,95$) и 39 мужчин (средний возраст $55,1 \pm 14,3$), находившихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России по поводу планового эндопротезирования тазобедренного сустава.

У всех пациентов до операции были проанализированы возраст, пол, сопутствующая патология: системные заболевания, сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, пищеварительной и исходные коагулологические показатели, а также продолжительность операции и объем кровопотери.

Всем пациентам определяли скрининговую коагулограмму (ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриноген) и D-димер на анализаторе STA Compact (Stago, Франция) перед операцией, на следующий день после операции и перед выпиской, а также проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена G(-455)A, ответственного за синтез фибриногена, на анализаторе ДТ-lite («ДНК-технология», Россия).

Все пациенты после операции для профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений получали ривароксабан (10 мг/1 раз/сут) или арик-

сабан (2,5 мг/2 раза/сут) в течение всего периода нахождения в клинике. Взятие крови осуществлялось в момент достижения предполагаемой максимальной концентрации.

Концентрацию ривароксабана и аликсабана определяли в плазме крови на анализаторе гемостаза ACL TOP 500CTS (Werfen, США) в 1-й день после операции и при выписке с помощью автоматического хромогенного теста, используя набор реагентов Liquid Anti-Xa, калибраторы и контроли: rivaroxaban и apixaban (Werfen, США).

Всем пациентам до оперативного вмешательства была проведена ФГДС, по заключению которой в обеих группах с одинаковой встречаемостью у пациентов были диагностированы хронический гастрит либо сочетанная патология ЖКТ — хронический гастрит и рефлюкс-эзофагит или дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), вне обострения, что не противоречило эндопротезированию тазобедренного сустава. Пациентам за день до оперативного вмешательства назначали ингибитор протонной помпы — омепразол, в дозировке 20 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, для защиты слизистой оболочки ЖКТ, учитывая заключение по ФГДС и необходимость инъекционного введения НПВП (кеторолак по 1 ампуле 30 мг 2 раза в день).

Ретроспективно, в зависимости от возникновения геморрагических осложнений, пациенты были разделены на группы: 1-я группа — 78 пациентов (42 женщины и 36 мужчин), у которых послеоперационный период прошел без осложнений; 2-я группа — 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались гематомы в области раны. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистической программы Jamovi. Числовые значения представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для сравнения связанных количественных показателей использовался критерий Фридмана. Корреляции между показателями определяли по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения. Диагностическую ценность тестов оценивали с использованием отношения правдоподобия LR (Likelihood Ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам после тотальной артропластики тазобедренного сустава оценивали травмирующие факторы оперативного вмешательства (табл. 1). Статистически значимые различия ($p = 0,001$)

Таблица 1. Факторы оперативного вмешательства, влияющие на систему гемостаза

| Факторы | 1-я группа, без осложнений, n = 78 | 2-я группа, с осложнениями, n = 7 | p |
|-------------------------------|---|--|-------|
| Длительность операции | < 90 мин. — 28 чел. (37 %) 90–120 мин. — 36 чел. (46 %) > 120 мин. — 14 чел. (17 %) | < 90 мин. — 3 чел. (43 %) 90–120 мин. — 1 чел. (14 %) > 120 мин. — 3 чел. (43 %) | 0,157 |
| Кровопотеря во время операции | < 500 мл — 76 чел. (98 %) 500–1500 мл — 2 чел. (2 %) > 1500 мл — 0 чел. (0 %) | < 500 мл — 3 чел. (43 %) 500–1500 мл — 3 чел. (43 %) > 1500 мл — 1 чел. (14 %) | 0,001 |

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у пациентов до операции, Me, 25;75

| Параметр и референтные интервалы | 1-я группа, без осложнений | 2-я группа, с осложнениями | p |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| ПВ, сек. (11,5–14,5) | 13,2 [12,8;13,9] | 13,1 [13,0;13,2] | 0,696 |
| ПТ по Квику, % (> 70) | 101 [90,0;109] | 103 [101;106] | 0,501 |
| АЧТВ, сек. (25–33) | 31 [28,9;32,9] | 30,5 [28,9;31,9] | 0,659 |
| Фибриноген, г/л (2–4) | 3,76 [3,40;4,4] | 5,18 [3,82;5,85] | 0,063 |
| D-димер, мкг/мл (0–0,5) | 0,2 [0,14;0,315] | 0,32 [0,191;0,757] | 0,162 |

были по кровопотере во время операции. В группе больных с осложнениями объем кровопотери и длительность операции были больше, чем у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода.

В группе с осложненным течением в послеоперационном периоде относительное количество пациентов с кровопотерей ≥ 500 мл составило 57 % по сравнению с группой без осложнений (2 %) ($p = 0,001$).

Ретроспективный анализ показателей системы гемостаза перед эндопротезированием (табл. 2) показал, что у пациентов 1-й группы (без осложнений) значения ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриногена, D-димера достоверно не отличались от таковых у пациентов 2-й группы, у которых были верифицированы геморрагические осложнения (подкожные гематомы, T14.0 по МКБ-10). До эндопротезирования отмечали превышение концентрации фибриногена 5,18 [3,82;5,85] г/л на 30 % у пациентов 2-й группы (с осложнениями) по сравнению с референтным интервалом (2–4 г/л).

Таким образом, по результатам коагулологических исследований, все пациенты перед оперативным вмешательством не имели нарушений в системе гемостаза, кроме незначительной гипер-

фибриногемии (Me 5,18 г/л) у больных 2-й группы, которая нами рассматривалась как показатель воспалительного процесса, связанного с остеоартритом и коморбидной патологией у пациентов. Это согласуется с данными других авторов, что у пациентов травматологического профиля преобладают болезни системы кровообращения (81,6 %), артериальная гипертензия (73,3 %), ИБС (46,7 %), атеросклероз и другие цереброваскулярные заболевания (22,5 %) [5]. Sedlár M. и соавторы (2008 г.) связывают повышенные концентрации фибриногена не только с влиянием сопутствующих заболеваний, но и с проявлением воспалительного компонента остеоартрита тазобедренного сустава [6].

Незначительная гиперфибриногемия не была связана с полиморфизмом гена G(-455)A, так как проведенное молекулярно-генетическое исследование по определению наличия полиморфизма гена G(-455)A не выявило статистически значимых различий по генотипам в группах «с осложнениями» и «без осложнений». Группы были сопоставимы по генотипам G/G и G/A. Генотипы по полиморфизму гена G(-455)A у пациентов распределились следующим образом: G/G в 1-й группе 91 %, во 2-й — 85,7 %, G/A 9 % и 14,3 % соответственно. Генотип A/A, при котором концентрация фибри-

ногена значительно повышена, выявлен в группах не был. Известно, что генетический маркер G(-455) A — участок ДНК в регуляторной области гена FGB (фибриноген, бета-полипептид), в которой происходит замена гуанина (G) на аденин в позиции -455. Наличие замены влияет на интенсивность синтеза белка фибриногена.

Таким образом, выявленная перед операцией гиперфибриногенемия была обусловлена коморбидной патологией и воспалительным процессом при остеоартрите и не была связана с полиморфизмом гена G(-455)A.

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 фибриногена.

Для концентрации фибриногена уровень «cut-off» составил $\geq 4,65$ г/л с площадью под кривой 0,728, чувствительностью 57,1 %, специфичностью 87,1 %, «удовлетворительным» отношением правдоподобия LR(+) 4,43 и LR(-) 0,49.

Анализ коагулограммы на 1-й день после эндопротезирования тазобедренных суставов и на-

чала приема антикоагулянтов показал, что у пациентов 2-й группы (с осложнениями) уровень фибриногена был значимо выше, чем в 1-й группе (без осложнений), 7,53 [6,83;8,79] г/л ($p = 0,006$) против 6,14 [5,38;7,31] г/л (табл. 3). Повышение концентрации фибриногена как белка острой фазы происходило у пациентов на фоне оперативного вмешательства и связано с его травмирующими факторами, что согласуется с данными других авторов [7].

Повышение концентрации D-димера выше референтных значений наблюдалось в обеих группах. D-димеры представляют собой продукты распада фибрина, образующиеся в результате растворения фибринового сгустка плазмином. Несмотря на то что этот тест обычно проводится у пациентов с подозрением на венозную тромбоземболию (ВТЭ), проявляющуюся в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА); повышенная выработка фибрина, которая проявляется повышенной концентрацией D-димера, также может наблюдаться при других клинических состояниях, таких как инфекция, воспаление, хирургическое вмешательство, травмы, кровоизлияния и др. У пациентов повышение уровня D-димера

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у пациентов на 1-й день после операции, Ме, 25;75

| Параметр и референтные интервалы | 1-я группа, без осложнений | 2-я группа, с осложнениями | p |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| ПВ, сек. (11,5–14,5) | 16,3 [14,4;16,9] | 16,7 [15,7;18,5] | 0,167 |
| ПТ по Квику, % (> 70) | 66 [61;84] | 64 [53,5;72] | 0,202 |
| АЧТВ, сек. (25–33) | 32,8 [30;34,2] | 29,6 [29,5;34,4] | 0,765 |
| Фибриноген, г/л (2–4) | 6,14 [5,38;7,31] | 7,53 [6,83;8,79] | 0,006 |
| D-димер, мкг/мл (0–0,5) | 1,62 [1,25;2,5] | 2,23 [1,38;1,54] | 0,521 |

Таблица 4. Показатели системы гемостаза у пациентов на 10-й день после операции, Ме, 25;75

| Параметр и референтные интервалы | 1-я группа, без осложнений | 2-я группа, с осложнениями | p |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| ПВ, сек. (11,5–14,5) | 14,8 [13,8;15,7] | 15,5 [15,3;15,6] | 0,619 |
| ПТ по Квику, % (> 70) | 78 [71;90] | 72 [71,5;74] | 0,629 |
| АЧТВ, сек. (25–33) | 33,1 [31,3;34,0] | 36,6 [28,9;37,0] | 0,211 |
| Фибриноген, г/л (2–4) | 5,59 [4,78;6,29] | 6,6 [5,4;7,65] | 0,113 |
| D-димер, мкг/мл (0–0,5) | 1,14 [0,96;1,13] | 1,67 [0,81;2,04] | 0,396 |

ра в 1-е сутки после эндопротезирования было обусловлено оперативным вмешательством по замене тазобедренного сустава.

Анализ коагулограммы на 10-й день после эндопротезирования тазобедренных суставов и приема антикоагулянтов показал, что у пациентов обеих групп концентрация фибриногена и уровень D-димера были выше референтных значений, но статистически значимых различий не наблюдалось в обеих группах (табл. 4). В исследованиях некоторых авторов отмечено, что уровень D-димера был резко повышен и достиг максимума на 1-й день после оперативного вмешательства, на 2-й день послеоперационного периода уровень D-димера снизился; после чего он снова медленно повышался и достиг второго пика на 2-й неделе после операции.

Эффективность действия прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) оценивали по максимальной концентрации (С_{max}) лекарственного средства в плазме крови. У пациентов, получавших ривароксабан, в первый день после эндопротезирования тазобедренного сустава в плазме крови средняя С_{max} ривароксабана в группе без осложнений — 95,14 [71,8;119] нг/мл и при выписке — 103 [74,5;121] нг/мл, в группе пациентов с осложнениями средняя С_{max} ривароксабана — 94 [50,5;110] нг/мл и при выписке — 78,4 [54,2;147] нг/мл, что соответствовало терапевтическим интервалам [8, 9].

У пациентов в группе без осложнений, получавших апиксабан, его средняя С_{max} в плазме крови была в пределах терапевтического интервала 64,1 [33,5;87,7] нг/мл в 1-й день после эндопротезирования тазобедренного сустава и 89,6 [53,8;103] нг/мл — при выписке. В группе пациентов с осложнениями средняя концентрация С_{max} апиксабана после оперативного вмешательства составила 147 [84,8;200] нг/мл, что выше терапевтических доз и может быть фактором риска геморрагического события. Перед выпиской средняя С_{max} апиксабана в группе с осложнениями равна 48,7 [48,0;67,9] нг/мл, что соответствовало терапевтическим интервалам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышение концентрации фибриногена в предоперационном периоде может быть предиктором развития у пациентов послеоперационных геморрагических осложнений. Оценка концентрации ривароксабана и апиксабана в плазме крови показала эффективность антикоагулянтного действия прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови, но в то же время требует лабораторного контроля, так как выход за пределы

терапевтических доз может быть фактором риска развития кровотечения.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Айдаров В.И., Тахавиева Ф.В., Загидуллин М.В. и др. Оптимизация реабилитационной помощи при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей // Инновационные технологии в медицине. 2014. № 2. С. 15–18.
2. Борисова Л.В., Николаев Н.С., Преображенская Е.В. и др. Причины возникновения инфекционных осложнений после артропластики тазобедренных суставов и мероприятия по их снижению // Кафедра травматологии и ортопедии. 2018. № 2(32). С. 9–13.
3. Напалков Д.А., Соколова А.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10:444–447.
4. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов // Вестник аритмологии. 2018. № 92. С. 59–72.
5. Краснова Н.М., Венгерский А.И., Александрова Т.Н. Коморбидные состояния у пожилых пациентов травматолого-ортопедического профиля // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Амосова. Серия: Медицинские науки. 2019. № 2 (15). С. 48–56. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31312.
6. Sedlár M, Kudrnová Z, Trca S, et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthr Cartil.* 2008;16(1):26–33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.023>.
7. Burbul M, Tomaszewski D, Rogalska A, et al. Thrombotic activation before and after total hip arthroplasty. A prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 691 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04566-1>
8. Регистр лекарственных средств России. Апиксабан — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6095.htm
9. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas J-B, et al. Why, when and how to monitor new oral anticoagulants. *Rev Med Suisse.* 2014 Feb 5;10(416):326–33 PMID: 24624625.

Информация об авторах:

Замятина Ксения Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, Центральная клиничко-диагностическая лаборатория, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Гайковая Лариса Борисовна, д.м.н., доцент, заведующий Центральной клиничко-диагностической лабораторией, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Шпаков Михаил Михайлович, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Zamyatina Ksenya N., clinical laboratory diagnostics doctor, central clinical diagnostic laboratory North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Gaikovaya Larisa B., MD, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Shpakov Mikhail M., 4th year student of the Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.