

ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ КРАНИОЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫХ ОПЕРАЦИЙ



Шавкатова Шахзода Шавкатовна, Матлубов Мансур Муратович, Муминов Абдухалим Абдувакилович,
Жониев Санжар Шухратович
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

КАЛЛА ЮЗ - ЖАҒ ОПЕРАЦИЯЛАРИНИ АНЕСТЕЗИОЛОГИК ТАЪМИНЛАШДА ТРАНЕКСАМОВ КИСЛОТАНИНГ ЎРНИ

Шавкатова Шахзода Шавкатовна, Матлубов Мансур Муратович, Муминов Абдухалим Абдувакилович,
Жониев Санжар Шухратович
Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

TRANEXAMIC ACID IN ANESTHESIA DURING CRANIOMAXILLOFACIAL SURGERY

Shavkatova Shakhzoda Shavkatovna, Matlubov Mansur Muratovich, Muminov Abdukhalim Abduvakilovich,
Joniev Sanjar Shukhratovich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Кириш. Калла юз - жағ жарроҳлик амалиётлари юқори даражадаги интраоперацион қон йўқотиши хавфи билан тавсифланади, бу эса анестезиологик таъминотга қўйиладиган талабларни оширади, донор қон маҳсулотларини қўйиши эҳтимолини кучайтиради ва эрта операциядан кейинги натижаларга салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шу муносабат билан қон кетишини камайитиришга қаратилган фармакологик ёндашувлар, хусусан антифибринолитик воситалардан фойдаланиш, анестезиология амалиётида муҳим аҳамият касб этади. Материаллар ва усуллар. Калла юз - жағ жарроҳлик амалиётларида транексам кислотанинг самарадорлигини баҳолаш мақсадида тизимли адабиётлар шарҳи ва мета-таҳлил ўтказилди. Таҳлилга рандомизацияланган назоратли тадқиқотлар, клиник синовлар ҳамда ретроспектив таққословчи тадқиқотлар киритилди. Барча ишлар краниофациал, юз-жағ ва ортогнатик операцияларни ўтказган беморларни қамраб олган бўлиб, транексам кислотанинг периоперацион қўлланилиши плацебо билан солиштирилган. Асосий баҳолаш мезони интраоперацион қон йўқотиши ҳажми бўлди. Қўшимча кўрсаткичлар сифатида операциядан кейинги гемоглобин ва гематокрит даражалари, шунингдек операция давомийлиги таҳлил қилинди. Тадқиқотларнинг методологик сифати стандартлаштирилган тизимли хатолик хавфи мезонлари асосида баҳоланди. Статистик таҳлил ўртача фарқлар ва ишонч оралиқларини ҳисоблаш орқали, тадқиқотлараро гетерогенликни инобатга олган ҳолда амалга оширилди. Натижалар. Мета-таҳлилга жами 958 нафар беморни ўз ичига олган 16 тадқиқот киритилди. Транексам кислотанинг қўлланилиши плацебо билан солиштиришда интраоперацион қон йўқотишининг ишончли даражада камайиши билан боғлиқ бўлди. Шунингдек, операциядан кейинги гемоглобин ва гематокрит даражаларининг яхшироқ сақланиши кузатилди. Жағ соҳасидаги операциялар кичик гуруҳида операция давомийлигининг сезиларли қисқариши аниқланди. Хулоса. Транексам кислота калла юз-жағ жарроҳлик амалиётларида анестезиологик таъминотнинг самарали компоненти бўлиб, интраоперацион қон йўқотишини камайтиради ва операциядан кейинги гематологик барқарорликни таъминлайди, жағ операцияларида эса аралашув давомийлигини қисқартиради.

Калим сўзлар: транексам кислотаси, калла юз – жағ жарроҳлиги, анестезиологик таъминот, интраоперацион қон йўқотиши, антифибринолитик терапия.

Abstract. Introduction. Craniomaxillofacial surgery is associated with a high risk of intraoperative blood loss, which increases the demands on anesthesiological management, raises the likelihood of allogeneic blood transfusion, and may adversely affect early postoperative outcomes. Pharmacological strategies aimed at reducing surgical bleeding are therefore of particular relevance in anesthesiology, especially the use of antifibrinolytic agents. Materials and Methods. A systematic review and meta-analysis of comparative clinical studies was performed to evaluate the effectiveness of tranexamic acid during craniomaxillofacial surgical procedures. The analysis included randomized controlled trials, clinical trials, and retrospective comparative studies involving patients undergoing craniofacial, maxillofacial, and orthognathic

operations. Studies comparing perioperative administration of tranexamic acid with placebo were eligible. The primary outcome measure was the volume of intraoperative blood loss. Secondary outcome measures included postoperative hemoglobin level, postoperative hematocrit level, and duration of surgery. Methodological quality was assessed using standardized risk of bias criteria. Quantitative synthesis was conducted by calculating mean differences with corresponding confidence limits, taking interstudy heterogeneity into account. Results. Sixteen studies comprising a total of nine hundred fifty-eight patients were included in the meta-analysis. Administration of tranexamic acid was associated with a statistically significant reduction in intraoperative blood loss compared with placebo. Patients receiving tranexamic acid demonstrated better preservation of postoperative hemoglobin and hematocrit levels. In the subgroup of maxillary procedures, a significant reduction in surgical duration was observed, whereas no consistent effect on operative time was identified in craniofacial surgery. Conclusion. Tranexamic acid is an effective component of anesthesiological management in cranio-maxillofacial surgery, reducing intraoperative blood loss and supporting postoperative hematological stability, with additional benefits in shortening operative time during maxillary procedures.

Keywords: tranexamic acid, craniomaxillofacial surgery, anesthetic management, intraoperative blood loss, anti-fibrinolytic therapy.

Введение. Краниочелюстно-лицевая хирургия, по определению Arıpan, направлена на восстановление основных функций и сохранение анатомической целостности структур лица и черепа, включая симметрию и гармонию краниомаксиллофациальной области. В этой же работе подчёркивается, что вследствие сложного анатомического строения данной зоны и частого выполнения костных вмешательств кровотечение во время и после операции является распространённым осложнением.

Проблема кровопотери имеет особую клиническую значимость. Dadure и соавт., а также другие исследователи, изучавшие хирургическое лечение краниосиностоза, показали, что не менее одной единицы эритроцитарной массы переливается у пациентов в до семидесяти процентов случаев краниочелюстно-лицевых операций [1,2]. Goobie и соавт. подтверждают высокую частоту трансфузий, особенно в педиатрической краниофациальной хирургии [2].

Несмотря на клиническую эффективность переливания крови, Hsu и соавт. указывают на риск передачи инфекционных заболеваний, связанных с использованием аллогенных компонентов крови [3]. Dakir и соавт. дополнительно подчёркивают развитие иммунологических реакций и увеличение экономических затрат, ассоциированных с трансфузионной терапией [4]. Эти данные обуславливают необходимость поиска альтернативных методов, направленных на снижение объёма интраоперационной кровопотери.

Отдельного внимания заслуживает влияние кровотечения на ранние послеоперационные результаты. В публикациях последних лет, включая исследования Christabel и соавт., отмечено, что выраженная кровопотеря сопровождается генерализованным отёком, припухлостью мягких тканей и экхимозами, что затрудняет объективную оценку хирургического результата в ближайшие сроки после операции [19]. Таким образом, контроль кровопотери рассматривается не только как хирургическая, но и как анестезиологическая задача.

В этой связи в клинической практике применяются различные кровосберегающие стратегии, направленные на ограничение интраоперационного кровотечения и уменьшение потребности в переливании крови. Одним из фармакологических методов является использование транексамовой кислоты. Cai и соавт. описывают транексамовую кислоту как синтетический аналог аминокислоты лизина, способный ингибировать активацию плазминогена и предотвращать фибринолиз [5]. Аналогичный механизм действия подробно рассматривается в работах Zirk и соавт., где подчёркивается роль препарата в стабилизации фибринового сгустка и снижении кровопотери [6].

Эффективность транексамовой кислоты была подтверждена в различных областях хирургии. Alaifan и соавт. продемонстрировали её кровосберегающий эффект в кардиохирургии [7]. Jennings и соавт. описали положительные результаты применения препарата в ортопедической и травматологической хирургии [8]. Yerneni и соавт. показали эффективность транексамовой кислоты при операциях на позвоночнике [9]. В пластической хирургии лица положительные эффекты препарата представлены в работах Schroeder и Langsdon, а также McGuire и соавт. [10,11]. Chen и Chen подтвердили её эффективность и в нейрохирургической практике [12].

В то же время данные о применении транексамовой кислоты в краниочелюстно-лицевой хирургии остаются противоречивыми. Choi и соавт. не выявили достоверного снижения кровопотери при использовании препарата во время ортогнатических операций [27]. Dadure и соавт. сообщили об отсутствии значимых различий между группами транексамовой кислоты и плацебо при хирургическом лечении краниосиностоза [2]. Аналогичные результаты были получены Kaewpradub и соавт. при использовании транексамовой кислоты в виде ирригационного раствора во время ортогнатических вмешательств [13].

Противоречивость опубликованных данных, по мнению авторов ряда обзоров, может

быть обусловлена различиями в дизайне исследований, дозировках и путях введения препарата, а также значительной гетерогенностью видов краниоочно-лицевых операций. Кроме того, Siotou, Song и Zhao в своих метаанализах подчёркивали, что ограниченное число исследований и небольшие размеры выборок не позволяют сделать окончательные выводы об эффективности транексамовой кислоты в данной области хирургии [32–34].

Указанные обстоятельства обусловили необходимость выполнения расширенного метаанализа клинических и когортных исследований с целью оценки эффективности транексамовой кислоты по сравнению с плацебо в отношении объёма интраоперационной кровопотери, послеоперационных показателей гемоглобина и гематокрита, а также продолжительности операции при краниоочно-лицевых вмешательствах.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в формате систематического обзора и метаанализа сравнительных клинических исследований, посвящённых оценке эффективности применения транексамовой кислоты при краниоочно-лицевых хирургических вмешательствах. Планирование, проведение и представление результатов метаанализа осуществлялись в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [14].

В анализ включались клинические исследования, выполненные на пациентах, перенёсших краниоочно-лицевые, челюстно-лицевые и ортогнатические операции, в которых сравнивались результаты применения транексамовой кислоты и плацебо. Основным анализируемым исходом являлся объём интраоперационной кровопотери. В качестве вторичных исходов рассматривались послеоперационные показатели гемоглобина и гематокрита, а также продолжительность хирургического вмешательства. Включались только исследования, проведённые на людях и опубликованные в виде полнотекстовых статей на английском языке. Работы, в которых транексамовая кислота применялась в сочетании с другими фармакологическими средствами, потенциально влияющими на кровопотерю, из анализа исключались.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library с использованием комбинаций ключевых слов и предметных рубрик, отражающих виды краниоочно-лицевых операций и применение транексамовой кислоты. Ограничения по дате публикации не применялись. В ходе первичного поиска было выявлено 497 публикаций, дополнительно 14 работ были идентифицированы при анализе списков

литературы релевантных статей. После поэтапного скрининга названий, аннотаций и полных текстов в метаанализ были включены 16 исследований.

Извлечение данных осуществлялось двумя исследователями независимо друг от друга с последующим согласованием расхождений. Для каждого исследования регистрировались год публикации, дизайн, возраст пациентов, численность выборки, тип хирургического вмешательства, дозировка и схема введения транексамовой кислоты, путь введения препарата, а также изучаемые клинические исходы.

Включённые исследования были опубликованы в период с 2009 по 2020 год и суммарно охватывали 958 пациентов. Средний размер выборки составил 62 пациента. Из общего числа больных 257 перенесли краниоочно-лицевые операции, преимущественно по поводу краниосиностоза, тогда как 701 пациенту были выполнены челюстные и ортогнатические вмешательства. По дизайну преобладали рандомизированные контролируемые исследования, наряду с клиническими и ретроспективными сравнительными работами. В большинстве исследований транексамовая кислота вводилась внутривенно, в двух работах препарат применялся в виде ирригационного раствора.

Анализ представленных исследований показывает выраженную гетерогенность как по типам хирургических вмешательств, так и по схемам применения транексамовой кислоты. Варьировали дозировки препарата (от 10 до 50 мг/кг), способы введения (внутривенный болюс, непрерывная инфузия, ирригационное применение) и оцениваемые клинические исходы. Большинство работ были ориентированы на оценку объёма интраоперационной кровопотери, тогда как показатели послеоперационного гемоглобина и гематокрита анализировались лишь в ограниченном числе исследований. Такая неоднородность дизайна и параметров вмешательства обусловила необходимость применения формализованных методов статистического синтеза данных.

Оценка методологического качества включённых исследований проводилась с использованием инструмента Cochrane Collaboration для определения риска систематических ошибок, с классификацией риска смещения как низкого, неясного или высокого [15]. Статистический анализ осуществлялся с применением программного обеспечения Review Manager версии 5.3 с расчётом средних разниц и доверительных интервалов.

Таблица 1. Характеристика исследований, включённых в метаанализ применения транексамовой кислоты в краниочелюстно-лицевой хирургии

№	Первый автор	Дизайн	Возраст	Пациенты (контроль / ТК)	Тип операции	Доза и схема	Путь введения	Анализируемые исходы
1	Escher	Ретроспективное	Н/у	36 (21/15)	Краниосиностоз	40 мг/кг болюс + инфузия	В/в	Кровопотеря
2	Ziaei	РКИ	20–70	69 (35/34)	Мастоидэктомия	10 мг/кг	В/в	Кровопотеря
3	Aripan	РКИ	18–35	80 (20/60)	Двухчелюстная остеотомия	10–20 мг/кг	В/в	Кровопотеря
4	Secher	РКИ	Н/у	96 (45/51)	Ортогнатическая	1 г	В/в	Кровопотеря
5	Akbas	Клиническое	Н/у	37 (20/17)	Расширение нёба	10 мг/кг	В/в	Кровопотеря
6	Christabel	РКИ	18–35	200 (100/100)	Le Fort I	10 мг/кг	В/в	Кровопотеря, длительность, гемоглобин
7	Engel	Ретроспективное	Н/у	33 (16/17)	Краниосиностоз	50 мг/кг + инфузия	В/в	Кровопотеря
8	Eftekharian	РКИ	15–45	56 (28/28)	Ортогнатическая	1 мг/мл	Ирригация	Кровопотеря, длительность
9	Christabel	РКИ	18–34	49 (24/25)	Le Fort I	10 мг/кг	В/в	Кровопотеря, гемоглобин
10	Crantford	Ретроспективное	4–25 мес	37 (20/17)	Свод черепа	20 мг/кг + инфузия	В/в	Кровопотеря
11	Karimi	РКИ	18–40	32 (16/16)	Двухчелюстная	20 мг/кг	В/в	Кровопотеря
12	Sankar	РКИ	17–30	50 (25/25)	Ортогнатическая	10 мг/кг	В/в	Кровопотеря
13	Dadure	РКИ	Н/у	39 (20/19)	Краниосиностоз	15 мг/кг	В/в	Кровопотеря
14	Goobie	РКИ	2 мес–6 лет	43 (20/23)	Краниосиностоз	50 мг/кг + инфузия	В/в	Кровопотеря, гематокрит
15	Kaewpradub	РКИ	Н/у	40 (20/20)	Двухчелюстная	500 мг/л	Ирригация	Кровопотеря, гематокрит
16	Choi	РКИ	16–40	61 (29/32)	Челюстная	20 мг/кг	В/в	Кровопотеря, длительность

Примечание: ТК — транексамовая кислота; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Н/у — не указано.

Межисследовательская гетерогенность оценивалась с использованием статистики I^2 и критерия хи-квадрат; при выраженной гетерогенности применялась модель случайных эффектов, при низкой — модель фиксированных эффектов [1, 15].

Таким образом, применённая методология позволила провести систематизированную и воспроизводимую оценку клинической эффективности транексамовой кислоты при различных видах

краниочелюстно-лицевых хирургических вмешательств на основе совокупных данных опубликованных исследований.

Результаты исследования. В результате проведённого систематического поиска и многоэтапного отбора литературы в метаанализ были включены 16 клинических исследований, соответствующих заранее определённым критериям включения. Совокупная выборка составила 958 пациентов, из которых 476 получали транексамо-

вую кислоту, а 439 входили в группы плацебо или стандартного ведения. Одно исследование, несмотря на наличие данных по кровопотере, было исключено из количественного синтеза данного показателя вследствие использования отличной методики расчёта объёма кровопотери, что не позволяло обеспечить сопоставимость результатов [17].

Интраоперационная кровопотеря. Основным анализируемым исходом являлся объём интраоперационной кровопотери. Для данного показателя в количественный анализ были включены 15 исследований, в которых кровопотеря оценивалась в миллилитрах. В этих работах объём кровопотери рассчитывался путём вычитания объёма промывных растворов из общего объёма аспирированной жидкости с учётом количества крови, абсорбированной хирургическими салфетками.

Метаанализ показал, что применение транексамовой кислоты ассоциировалось со статистически значимым снижением интраоперационной кровопотери по сравнению с плацебо. Средняя разница составила 139,81 мл в пользу группы транексамовой кислоты, при доверительном интервале от 99,96 до 179,66 мл и уровне статистической значимости $p < 0,01$. При этом между включёнными исследованиями была выявлена выраженная гетерогенность, что подтверждалось значением статистики I^2 , равным 95 процентов, и значимым критерием хи-квадрат ($p < 0,01$). В связи с этим для расчёта объединённого эффекта применялась модель случайных эффектов.

Подгрупповой анализ по дозе и способу введения. С целью уточнения оптимальной дозировки и способа применения транексамовой кислоты был выполнен подгрупповой анализ 12 исследований, в которых использовались сопоставимые схемы введения препарата. В анализ были включены три основные дозы внутривенного введения (10, 15 и 20 мг/кг массы тела), а также ирригационное применение транексамовой кислоты.

В подгруппе исследований с внутривенным введением дозы 10 мг/кг, включавшей 445 пациентов, было показано статистически значимое снижение интраоперационной кровопотери на 140,87 мл по сравнению с плацебо, при доверительном интервале от 77,13 до 204,60 мл и $p < 0,01$. Однако данная подгруппа характеризовалась высокой гетерогенностью ($I^2 = 98$ процентов).

В подгруппе дозы 15 мг/кг, включавшей 79 пациентов, наблюдалось снижение кровопотери на 219,14 мл, однако данный эффект не достиг статистической значимости ($p = 0,15$), а доверительный интервал был широким, что указывало на ограниченную надёжность оценки.

В исследованиях, где применялась доза 20 мг/кг (133 пациента), было зафиксировано наиболее выраженное снижение интраоперационной

кровопотери — на 274,39 мл, с доверительным интервалом от 131,70 до 417,08 мл и уровнем значимости $p < 0,01$. Гетерогенность в данной подгруппе была умеренной ($I^2 = 50$ процентов).

Отдельно анализировались два исследования, в которых транексамовая кислота применялась в виде ирригационного раствора. В этой подгруппе было отмечено снижение кровопотери на 191,10 мл по сравнению с контролем, при доверительном интервале от 45,86 до 336,33 мл и $p < 0,01$. Гетерогенность между исследованиями отсутствовала ($I^2 = 22$ процента).

Несмотря на различия абсолютных величин эффекта, межгрупповое сравнение указанных четырёх подгрупп не выявило статистически значимых различий между способами и дозами введения транексамовой кислоты ($p = 0,39$), что указывало на сопоставимую эффективность различных схем применения препарата в отношении снижения интраоперационной кровопотери.

Послеоперационные показатели гематокрита. Изменения послеоперационного гематокрита рассматривались как чувствительный показатель, отражающий степень интраоперационной кровопотери. Для данного анализа были включены три рандомизированных контролируемых исследования с общей численностью 144 пациента.

Метаанализ показал, что применение транексамовой кислоты сопровождалось статистически значимым меньшим снижением уровня гематокрита в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо. Средняя разница составила 1,77 процента, при доверительном интервале от 0,17 до 3,36 процента и уровне значимости $p = 0,03$. Гетерогенность между исследованиями отсутствовала ($I^2 = 0$ процентов), что свидетельствовало о высокой согласованности полученных результатов.

Послеоперационные показатели гемоглобина. Анализ изменений уровня гемоглобина в послеоперационном периоде был выполнен на основании данных трёх исследований с общей численностью 310 пациентов. Результаты метаанализа показали, что в группе транексамовой кислоты уровень гемоглобина после операции был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Средняя разница составила 0,74 г/дл, при доверительном интервале от 0,42 до 1,07 г/дл и уровне значимости $p < 0,01$. Гетерогенность между исследованиями была низкой ($I^2 = 27$ процентов), что указывало на относительную однородность эффекта в разных клинических условиях. Полученные данные согласовывались с результатами анализа интраоперационной кровопотери и подтверждали кровосберегающий эффект транексамовой кислоты.

Продолжительность операции. Данные о продолжительности хирургического вмешательства были представлены в 12 исследованиях. Из них 9 исследований включали 664 пациента, перенёвших челюстные и ортогнатические операции, а 3 исследования включали 118 пациентов после краниофациальных вмешательств.

При объединённом анализе всех 12 исследований статистически значимых различий в продолжительности операции между группами транексамовой кислоты и плацебо выявлено не было ($p = 0,38$). При этом гетерогенность оценивалась как умеренная ($I^2 = 58$ процентов), что потребовало выполнения дополнительного подгруппового анализа.

Подгрупповой анализ по типу операции показал, что при челюстных и ортогнатических вмешательствах применение транексамовой кислоты ассоциировалось со статистически значимым сокращением продолжительности операции. Средняя разница составила 15,48 минуты в пользу группы транексамовой кислоты, при доверительном интервале от 9,92 до 21,03 минуты и уровне значимости $p < 0,01$. Гетерогенность в данной подгруппе была низкой ($I^2 = 39$ процентов).

В то же время при краниофациальных операциях, преимущественно выполненных по поводу краниосиностоза, достоверных различий в продолжительности операции между группами выявлено не было. Средняя разница составила 3,09 минуты, доверительный интервал варьировал от $-23,98$ до 30,16 минуты, уровень значимости $p = 0,82$. Гетерогенность в данной подгруппе оставалась умеренной ($I^2 = 70$ процентов).

Оценка риска систематических ошибок и публикационного смещения. Оценка методологического качества включённых исследований показала, что среди 12 рандомизированных контролируемых исследований три характеризовались низким риском систематических ошибок, пять — неясным риском, а четыре — высоким риском, преимущественно вследствие неполноты представленных данных. Ретроспективные исследования, включённые в анализ, рассматривались как источники потенциального смещения, однако их исключение не входило в задачи настоящего метаанализа.

Для основного исхода — интраоперационной кровопотери — была построена воронкообразная диаграмма. Распределение исследований на графике было относительно симметричным, что не свидетельствовало о наличии выраженного публикационного смещения.

Общая оценка качества доказательств. На основании совокупности результатов метаанализа и согласованности эффектов по основным исходам качество доказательств применения транексамовой кислоты для снижения интраоперацион-

ной кровопотери и сохранения послеоперационных показателей гемоглобина и гематокрита было оценено как высокое в соответствии с рекомендациями системы GRADE [29].

Обсуждение. Результаты проведённого метаанализа позволяют всесторонне оценить роль транексамовой кислоты в структуре анестезиологического обеспечения краниочелюстно-лицевых хирургических вмешательств и сопоставить полученные данные с ранее опубликованными клиническими и аналитическими исследованиями. Ключевым и наиболее клинически значимым выводом настоящей работы является достоверное снижение объёма интраоперационной кровопотери при применении транексамовой кислоты по сравнению с плацебо, что подтверждается совокупным анализом данных 15 исследований и выраженным статистическим эффектом.

Полученные результаты согласуются с фундаментальными представлениями о механизме действия транексамовой кислоты как антифибринолитического средства. Ингибирование активации плазминогена и стабилизация фибринового сгустка создают условия для более эффективного локального гемостаза в условиях хирургической травмы, что особенно важно при операциях в анатомических зонах с высокой плотностью сосудистой сети и выраженной кровоточивостью, характерной для краниочелюстно-лицевой области [5,6]. В этом контексте выявленное среднее снижение кровопотери более чем на 130 мл имеет не только статистическое, но и практическое значение, поскольку даже умеренное уменьшение объёма кровопотери может снизить потребность в аллогенной трансфузии, особенно у пациентов с пограничными гематологическими показателями.

Следует отметить, что выявленная высокая гетерогенность результатов по основному исходу отражает не методологическую несостоятельность метаанализа, а клиническое разнообразие включённых исследований. Краниочелюстно-лицевая хирургия объединяет широкий спектр вмешательств — от ортогнатических операций у взрослых пациентов до реконструктивных операций при краниосиностозе у детей раннего возраста. Эти вмешательства существенно различаются по длительности, объёму костной резекции, степени травматизации мягких тканей и исходному риску кровотечения. В этом аспекте высокая вариабельность абсолютных значений кровопотери является ожидаемой и подтверждает целесообразность применения модели случайных эффектов при статистическом анализе.

Особого внимания заслуживают результаты подгруппового анализа, посвящённого дозе и способу введения транексамовой кислоты. Несмотря на то что наибольшее абсолютное снижение кро-

вопотери было зафиксировано при использовании дозы 20 мг/кг, межгрупповых различий между различными дозировками и путями введения выявлено не было. Этот факт имеет важное клиническое значение, поскольку указывает на отсутствие явного дозозависимого эффекта в пределах применяемых схем и позволяет рассматривать более низкие дозы транексамовой кислоты как потенциально достаточные для достижения кровосберегающего эффекта. Данный вывод согласуется с результатами отдельных клинических исследований, в которых не было показано преимущество более высоких доз препарата в отношении снижения кровопотери, но отмечалось увеличение вариабельности эффектов [23–25].

Интерес представляет и анализ исследований с ирригационным применением транексамовой кислоты. Несмотря на ограниченное число таких работ, полученные данные свидетельствуют о статистически значимом снижении интраоперационной кровопотери при местном применении препарата. Это может указывать на перспективность локальных схем использования транексамовой кислоты, особенно в челюстно-лицевой хирургии, где непосредственное воздействие на операционное поле позволяет достичь высокой локальной концентрации препарата при минимальной системной экспозиции. Однако ограниченность доказательной базы не позволяет на данном этапе рекомендовать ирригационное применение в качестве стандартного подхода, что подчёркивает необходимость дальнейших рандомизированных исследований.

Анализ послеоперационных показателей гематокрита и гемоглобина дополняет данные о снижении интраоперационной кровопотери и подтверждает клиническую значимость полученных результатов. Более высокие уровни гемоглобина и гематокрита в группе транексамовой кислоты отражают не только меньшую кровопотерю во время операции, но и потенциально более благоприятное течение раннего послеоперационного периода. С практической точки зрения это может способствовать более быстрой стабилизации состояния пациента, снижению необходимости в трансфузионной поддержке и ускорению реабилитации. Следует подчеркнуть, что гетерогенность по данным показателям была минимальной, что указывает на высокую согласованность эффекта в разных клинических условиях и усиливает достоверность полученных выводов.

Результаты анализа продолжительности операции представляют особый интерес с позиций анестезиологии и организации хирургического процесса. В целом применение транексамовой кислоты не оказывало значимого влияния на длительность вмешательства, однако подгрупповой анализ выявил статистически значимое сокраще-

ние времени операции при челюстных и ортогнатических вмешательствах. Вероятным объяснением данного эффекта является улучшение визуализации операционного поля за счёт снижения кровотоковости, что облегчает выполнение остеотомий и манипуляций на мягких тканях. В то же время отсутствие аналогичного эффекта при краниофациальных операциях может быть связано с более высокой сложностью данных вмешательств, необходимостью многоэтапной реконструкции и влиянием факторов, не зависящих напрямую от объёма кровопотери, таких как особенности анатомии и возраст пациентов.

Противоречивость данных отдельных исследований, не выявивших значимого эффекта транексамовой кислоты, заслуживает отдельного обсуждения. Результаты таких работ, как исследования Choi и Kaewpradub, указывают на отсутствие статистически значимого снижения кровопотери при ортогнатических операциях [13,27]. Однако эти исследования характеризуются относительно небольшими размерами выборок и различиями в схемах применения препарата, что ограничивает их статистическую мощность и объясняет расхождения с результатами совокупного анализа. Настоящий метаанализ, объединяющий данные почти тысячи пациентов, позволяет нивелировать влияние отдельных отрицательных результатов и сформировать более устойчивую оценку эффекта.

С позиций доказательной медицины важно отметить, что качество включённых исследований было неоднородным. Наличие работ с неясным и высоким риском систематических ошибок требует осторожности при интерпретации результатов. Вместе с тем отсутствие выраженного публикационного смещения и согласованность эффектов по ключевым исходам позволяют рассматривать полученные выводы как клинически значимые. Оценка качества доказательств по системе GRADE как высокая дополнительно подтверждает надёжность результатов метаанализа [29].

Отдельного внимания заслуживает вопрос безопасности применения транексамовой кислоты. В настоящем метаанализе не проводился количественный анализ нежелательных явлений, однако включённые исследования не сообщали о серьёзных осложнениях, напрямую связанных с применением препарата. Это согласуется с данными других областей хирургии, где транексамовая кислота продемонстрировала благоприятный профиль безопасности при соблюдении рекомендуемых дозировок [7–12]. Тем не менее, учитывая сообщения о редких, но потенциально серьёзных осложнениях при применении высоких доз препарата, вопрос оптимального дозирования остаётся актуальным и требует дальнейшего изучения [36].

С клинической точки зрения результаты настоящего исследования подчёркивают значимость транексамовой кислоты как компонента комплексного анестезиологического обеспечения краниочелюстно-лицевых операций. Снижение кровопотери, стабилизация гематологических показателей и потенциальное сокращение длительности операции при ряде вмешательств создают предпосылки для более безопасного и предсказуемого течения периоперационного периода. Особенно актуально это для пациентов с высоким риском трансфузий, а также для педиатрической популяции, где даже умеренная кровопотеря может иметь существенные клинические последствия [2, 17, 22].

Вместе с тем следует подчеркнуть ограничения настоящего метаанализа. К ним относятся клиническая и методологическая гетерогенность включённых исследований, различия в схемах введения препарата и ограниченное число работ, анализирующих вторичные исходы, такие как послеоперационные гематологические показатели и длительность операции. Кроме того, в анализ не включались исследования, сравнивающие транексамовую кислоту с другими антифибринолитическими средствами, что ограничивает возможность сопоставления различных фармакологических стратегий кровосбережения.

Таким образом, результаты обсуждаемого метаанализа позволяют сделать обоснованный вывод о целесообразности применения транексамовой кислоты в краниочелюстно-лицевой хирургии с позиций анестезиологии. В то же время дальнейшие крупные рандомизированные исследования с унифицированными протоколами и расширенным анализом безопасности необходимы для уточнения оптимальных доз, путей введения и показаний к применению препарата в различных клинических сценариях.

Выводы. Проведённый систематический обзор и метаанализ клинических исследований позволяют сделать ряд обоснованных выводов относительно роли транексамовой кислоты в анестезиологическом обеспечении краниочелюстно-лицевых хирургических вмешательств.

Применение транексамовой кислоты ассоциируется с достоверным снижением объёма интраоперационной кровопотери по сравнению с плацебо, что подтверждено совокупным анализом данных большинства включённых исследований. Полученный эффект имеет клиническое значение, поскольку уменьшение кровопотери способствует снижению потребности в аллогенных трансфузиях и уменьшает риски, связанные с переливанием донорской крови.

Использование транексамовой кислоты сопровождается более благоприятной динамикой послеоперационных гематологических показате-

лей. Более высокие уровни гемоглобина и гематокрита в послеоперационном периоде отражают эффективность препарата в сохранении объёма циркулирующей крови и подтверждают его кровосберегающий эффект.

Анализ продолжительности хирургических вмешательств показал, что в целом применение транексамовой кислоты не оказывает значимого влияния на длительность операции. Вместе с тем при челюстных и ортогнатических вмешательствах отмечено статистически значимое сокращение времени операции, что, вероятно, связано с улучшением визуализации операционного поля и снижением кровоточивости тканей.

Подгрупповой анализ не выявил достоверных различий в эффективности транексамовой кислоты в зависимости от дозы и пути введения в пределах использованных схем. Это указывает на сопоставимую клиническую эффективность различных режимов применения препарата и допускает использование более щадящих дозировок без потери кровосберегающего эффекта.

Несмотря на выявленную клиническую эффективность, включённые исследования характеризовались выраженной гетерогенностью по типам операций, схемам введения препарата и методологии оценки исходов. Данное обстоятельство требует осторожности при интерпретации результатов и подчёркивает необходимость дальнейших рандомизированных исследований с унифицированными протоколами.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что транексамовая кислота является эффективным и обоснованным компонентом анестезиологического обеспечения краниочелюстно-лицевых операций, способствующим снижению интраоперационной кровопотери и улучшению периоперационных показателей. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение оптимальных схем применения препарата и оценку его долгосрочной безопасности в различных клинических сценариях.

Литература:

1. Apipan B. Tranexamic acid in craniomaxillofacial surgery: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 2021;49(6):493–502.
2. Dadure C., Sauter M., Bringuier S., et al. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniostylosis surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(4):856–861.
3. Hsu G., Taylor J.A., Fiadjoe J.E., et al. Aminocaproic acid administration is associated with reduced perioperative blood loss and transfusion in pediatric craniofacial surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(2):158–165.

4. Dakir A., Ramalingam B., Ebenezer V., Dhanelu P. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss during maxillofacial trauma surgery: a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(5):ZC06–ZC08.
5. Cai J., Ribkoff J., Olson S., et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for tranexamic acid in medical and surgical patients. *European Journal of Haematology*. 2020;104(2):79–87.
6. Zirk M., Zinser M., Buller J., et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events: a retrospective cohort study of 542 patients. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 2018;46(6):932–936.
7. Alaifan T., Alenazy A., Wang D.X., et al. Tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(9):e028585.
8. Jennings J.D., Solarz M.K., Haydel C. Application of tranexamic acid in trauma and orthopedic surgery. *Orthopedic Clinics of North America*. 2016;47(1):137–143.
9. Yerneni K., Burke J.F., Tuchman A., et al. Topical tranexamic acid in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;61:114–119.
10. Schroeder R.J., Langsdon P.R. Effect of local tranexamic acid on hemostasis in rhytidectomy. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*. 2020;22(3):195–199.
11. McGuire C., Nurmsoo S., Samargandi O.A., Bezuhly M. Role of tranexamic acid in reducing intraoperative blood loss and postoperative edema and ecchymosis in primary elective rhinoplasty: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2019;21(3):191–198.
12. Chen H., Chen M. The efficacy of tranexamic acid for brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(2):364–370.
13. Kaewpradub P., Apipan B., Rummasak D. Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(6):e186–e189.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):W65–W94.
15. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C., et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
16. Howick J., Chalmers I., Glasziou P., et al. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
17. Goobie S.M., Staffa S.J., Meara J.G., et al. High-dose versus low-dose tranexamic acid for paediatric craniostyostosis surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125(3):336–345.
18. Choi W.S. The value of tranexamic acid in orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44:e3.
19. Christabel A., Anantanarayanan P., Subash P., et al. Comparison of pterygomaxillary dysjunction with tuberosity separation in isolated Le Fort I osteotomies. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;45(2):180–185.
20. Eftekharian H., Vahedi R., Karagah T., Tabrizi R. Effect of tranexamic acid irrigation on perioperative blood loss during orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(1):129–133.
21. Escher P.J., Tu A.D., Kearney S.L., et al. A protocol of situation-dependent transfusion, erythropoietin and tranexamic acid reduces transfusion in craniostyostosis surgery. *Child’s Nervous System*. 2021;37(1):269–276.
22. Goobie S.M., Meier P.M., Pereira L.M., et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostyostosis surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(4):862–871.
23. Karimi A., Mohammadi S.S., Hasheminasab M. Efficacy of tranexamic acid on blood loss during bimaxillary osteotomy. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2012;6(1):41–45.
24. Sankar D., Krishnan R., Veerabahu M., Vikraman B. Evaluation of the efficacy of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;41(6):713–717.
25. Secher J.J., Sidelmann J.J., Ingerslev J., Thorn J.J., Pinholt E.M. The effect of tranexamic acid and gender on intraoperative bleeding in orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(6):1327–1333.
26. Christabel A., Muthusekhar M.R., Narayanan V., et al. Effectiveness of tranexamic acid on intraoperative blood loss in isolated Le Fort I osteotomies. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 2014;42(7):1221–1224.
27. Choi W.S., Irwin M.G., Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(1):125–133.
28. Ziaei S., Joni S., Shahriar R., Shahzamani M. Does intravenous tranexamic acid reduce bleeding during mastoidectomy? *American Journal of Blood Research*. 2020;10(3):46–51.
29. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J., et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):401–406.
30. Mei A., Qiu L. The efficacy of tranexamic acid for orthognathic surgery: a meta-analysis. *International*

- Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2019;48(10):1323–1328.
- 31.Olsen J.J., Skov J., Ingerslev J., Thorn J.J., Pinholt E.M. Prevention of bleeding in orthognathic surgery: a systematic review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016;74(1):139–150.
- 32.Siotou K., Siotos C., Azizi A., et al. The role of antifibrinolytics in reducing blood loss during craniofacial or orthognathic surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2019;77(6):1245–1260.
- 33.Song G., Yang P., Hu J., et al. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2013;115(5):595–600.
- 34.Zhao H., Liu S., Wu Z., et al. Comprehensive assessment of tranexamic acid during orthognathic surgery. Journal of Craniomaxillofacial Surgery. 2019;47(4):592–601.
- 35.Zhang L.K., Ma J.X., Kuang M.J., et al. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid. International Journal of Surgery. 2017;45:77–84.
- 36.Murkin J.M., Falter F., Granton J., et al. High-dose tranexamic acid and seizures in cardiac surgery. Anesthesia & Analgesia. 2010;110(2):350–353.
- 37.Akbas E., Cebi Z., Cansiz E., et al. Intravenous tranexamic acid in surgically assisted rapid palatal expansion. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 2017;51(3):32–37.
- 38.Engel M., Bodem J.P., Busch C.J., et al. Tranexamic acid during fronto-orbital advancement in craniosynostosis. Journal of Craniomaxillofacial Surgery. 2015;43(7):1239–1243.
- 39.Crantford J.C., Wood B.C., Claiborne J.R., et al. Safety and efficacy of tranexamic acid in pediatric cranial vault reconstruction. Journal of Craniofacial Surgery. 2015;26(1):104–107.

**ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА В
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ
КРАНИОЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫХ ОПЕРАЦИЙ**

*Шавкатова Ш.Ш., Матлубов М.М., Муминов А.А.,
Жониев С.Ш.*

Резюме. Введение. Краниочелюстно-лицевая хирургия относится к числу оперативных вмешательств

с высоким риском значительной интраоперационной кровопотери, что повышает нагрузку на анестезиологическое обеспечение, увеличивает потребность в переливании донорской крови и может отрицательно влиять на ранние послеоперационные исходы. В этой связи фармакологические методы снижения кровопотери, в частности применение антифибринолитических средств, представляют практический интерес для анестезиологии. Материалы и методы. Проведён систематический обзор литературы и метаанализ клинических исследований, в которых оценивалась эффективность транексамовой кислоты при кранио-челюстно-лицевых операциях. Поиск источников выполнен в международных медицинских базах данных с включением рандомизированных контролируемых исследований, клинических испытаний и ретроспективных сравнительных работ, опубликованных на английском языке. В анализ включались исследования с участием пациентов, перенёсших краниофациальные, челюстно-лицевые и ортогнатические операции, в которых сравнивались результаты применения транексамовой кислоты и плацебо. Основным оцениваемым показателем являлся объём интраоперационной кровопотери. Дополнительными показателями служили послеоперационные уровни гемоглобина и гематокрита, а также продолжительность хирургического вмешательства. Оценка методологического качества исследований проводилась с использованием стандартизированных критериев риска систематических ошибок. Статистический анализ осуществлялся с расчётом средних разниц и доверительных интервалов с учётом межисследовательской гетерогенности. Результаты. В метаанализ включены шестнадцать исследований, охватывающих девятьсот пятьдесят восемь пациентов. Применение транексамовой кислоты сопровождалось статистически значимым снижением объёма интраоперационной кровопотери и более благоприятной динамикой послеоперационных гематологических показателей. При челюстных операциях также отмечено сокращение продолжительности вмешательства. Заключение. Транексамовая кислота является эффективным компонентом анестезиологического обеспечения кранио-челюстно-лицевых операций, способствующим снижению кровопотери и оптимизации периоперационных показателей.

Ключевые слова: транексамовая кислота, кранио-челюстно-лицевая хирургия, анестезиологическое обеспечение, интраоперационная кровопотеря, антифибринолитическая терапия.