

УДК: 616.147.3-005.6-085-035:615.273.53

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

Научная статья



Сравнение теста «тромбодинамика» с определением анти-Ха активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих тромбозами глубоких вен нижних конечностей

В.В. Салухов¹, Е.В. Крюков¹, Н.А. Варавин¹, О.Н. Старцева²¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей до сих пор является важной медико-социальной проблемой практической медицины. В настоящее время для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у раненых используется подход назначения доз низкомолекулярных гепаринов в зависимости от массы тела без учета состояния системы гемостаза. Проведено наблюдательное исследование, в которое было включены 30 раненых с установленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей, госпитализированных для обследования и лечения в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. На фоне лечения эноксапарином натрия в лечебных дозах в зависимости от массы тела у всех пациентов оценивались параметры теста «Тромбодинамика», а также проводилось определение анти-Ха активности на пике действия препарата (через 3–4 ч), и на исходе (перед очередной инъекцией) его действия. Установлена сильная обратная корреляционная связь между показателем скорости роста сгустка теста «Тромбодинамика» и анти-Ха активности на пике ($-0,777$; $p < 0,05$) и на исходе ($-0,715$; $p < 0,05$) действия эноксапарина натрия. При стандартном назначении дозы антикоагулянтного препарата в зависимости от массы тела выявлено, что 30 % пациентов находились в зоне гиперкоагуляции, не достигнув целевых значений скорости роста сгустка теста «Тромбодинамика» и анти-Ха активности. По данным исследования отмечена тождественность результатов теста «Тромбодинамика» по скорости роста сгустка теста с анти-Ха активностью, что позволяет обе методики считать сопоставимыми инструментами лабораторного мониторинга терапии низкомолекулярных гепаринов у раненых. Недостаточный антикоагулянтный эффект у трети раненых при стандартном применении низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах требует разработки персонализированного подхода к титрации низкомолекулярных гепаринов, который может основываться не на концентрации препарата на массу тела, а на достигаемом антикоагулянтном эффекте, оптимизирующем результат терапии и прогноз пациентов, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен; низкомолекулярные гепарины; анти-Ха активность; тромбодинамика; скорость роста сгустка; мониторинг антикоагулянтной терапии; раненые; персонализированный подход.

Как цитировать

Салухов В.В., Крюков Е.В., Варавин Н.А., Старцева О.Н. Сравнение теста «тромбодинамика» с определением анти-Ха активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 1. С. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

Research article

Comparison of thrombodynamic tests with determination of anti-Xa activity in evaluation of the efficacy of anticoagulant therapy in patients suffering deep vein thrombosis of the lower extremities

V.V. Salukhov¹, E.V. Kryukov¹, N.A. Varavin¹, O.N. Startseva²

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Deep vein thrombosis of the lower extremities remains an important medical and social problem in practical medicine. Currently, a weight-dependent low-molecular-weight heparin dosing approach is used to treat deep vein thrombosis of the lower extremities in wounded patients without regard to the state of the hemostasis system. This observational study included 30 patients with deep vein thrombosis of the lower extremities who were hospitalized for examination and treatment at the Kirov Military Medical Academy. During treatment with enoxaparin sodium at therapeutic doses, depending on body weight, the parameters of the thrombodynamics test were assessed in all patients, and antiXa activity was determined at the peak of the drug (after 3–4 h) and at the end (before the next injection) of its action. A strong inverse correlation was established between the growth rate indicator of the thrombodynamics test clot and antiXa activity at the peak (-0.777 ; $p < 0.05$) and at the end (-0.715 ; $p < 0.05$) of the action of sodium enoxaparin. The standard dose of anticoagulant drug, depending on body weight, revealed that 30% of patients were in the hypercoagulation zone, not reaching the target values of the thrombodynamic clot growth rate and anti-Xa activity. The thrombodynamics test results identified the growth rate of the test clot with antiXa activity, which allows both methods to be considered comparable for laboratory monitoring low-molecular-weight heparin therapy in wounded individuals. The insufficient anticoagulant effect in one-third of the injured individuals that received the standard and therapeutic doses of low-molecular-weight heparins requires the development of a personalized approach to titration of low-molecular-weight heparins, which may be based not on the concentration of the drug per body weight but on the achieved anticoagulant effect that optimizes the treatment outcomes and patient prognosis. Accordingly, further research is required.

Keywords: deep vein thrombosis; low molecular weight heparins; anti-Xa activity; thrombodynamics; clot growth rate; monitoring of anticoagulant therapy; wounded; a personalized approach.

To cite this article

Salukhov VV, Kryukov EV, Varavin NA, Startseva ON. Comparison of thrombodynamic tests with determination of anti-Xa activity in evaluation of the efficacy of anticoagulant therapy in patients suffering deep vein thrombosis of the lower extremities. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

Received: 14.01.2024

Accepted: 17.02.2024

Published: 30.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

研究文章

“血栓动力学”试验与抗Xa活性测定在下肢深静脉血栓形成伤者抗凝治疗疗效评价中的比较

V.V. Salukhov¹, E.V. Kryukov¹, N.A. Varavin¹, O.N. Startseva²¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

摘要

下肢深静脉血栓仍是实用医学的一个重要医学和社会问题。目前，对伤员下肢深静脉血栓形成的治疗采用的是根据体重给予低分子肝素剂量的方法，而不考虑止血系统的状态。S. M. 基洛夫军事医学院对 30 名下肢深静脉血栓形成的伤员进行了检查和治疗。在根据体重使用治疗剂量的依诺肝素钠治疗的背景下，对所有患者的“血栓动力学”测试参数进行了评估，并测定了药物作用高峰期（3-4 小时后）和作用末期（下次注射前）的抗Xa活性。在依诺肝素钠作用的高峰期（ -0.777 ; $p < 0.05$ ）和末期（ -0.715 ; $p < 0.05$ ），血栓动力学试验的血块生长速度指数与抗Xa活性之间存在很强的反相关性。根据体重确定抗凝药物剂量的标准处方显示，30% 的患者处于高凝状态，无法达到“血栓动力学”测试的凝块增长率和抗 Xa 活性的目标值。研究数据显示，“血栓动力学”测试结果与抗 Xa 活性测试的凝块增长率结果一致，因此这使得这两种技术都可以被认为是实验室监测低分子肝素治疗的可比工具。三分之一的伤员在标准使用治疗剂量的低分子量肝素时抗凝血效果不足，这就需要开发一种个性化的低分子量肝素滴定方法，这种方法可能不是基于单位体重的药物浓度，而是基于所达到的抗凝血效果，从而优化治疗效果和患者的预后，这需要进一步的研究。

关键词： 深静脉血栓；低分子肝素；抗 Xa 活性；血栓动力学；血块生长速度；抗凝疗法监测；伤员；个性化方法。

引用本文

Salukhov VV, Kryukov EV, Varavin NA, Startseva ON. “血栓动力学”试验与抗Xa活性测定在下肢深静脉血栓形成伤者抗凝治疗疗效评价中的比较. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma568480>

收到: 14.01.2024

接受: 17.02.2024

发布日期: 30.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозы (ВТЭО) являются важнейшей клинической проблемой в хирургии повреждений, а частота острых венозных тромбозов (ОВТ) при политравме достигает 35–55 % [1]. Дополнительными факторами риска развития ВТЭО у раненых являются высокий уровень психоэмоционального стресса, массивные гемотрансфузии, а также длительная иммобилизация раненых после боевой травмы [2].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) часто используются в профилактике и лечении ВТЭО, и ввиду того, что их антикоагулянтный эффект развивается преимущественно за счет ингибирования Ха-фактора, определение анти-Ха активности (аХа) плазмы крови является «золотым стандартом» контроля эффективности и безопасности терапии [3]. Методика основана на лабораторной оценке способности плазмы пациента инактивировать фактор Ха без дополнительного добавления антитромбина. Вместе с тем данный тест не является обычным для реальной клинической практики и, как правило, находит ограниченное применение в специализированных лечебных учреждениях [4]. Кроме того, данный тест не отражает глобальное состояние плазменного гемостаза в условиях антикоагулянтного действия НМГ, а характеризует уровень ингибирования Ха-фактора. В связи с этим весьма перспективными представляются интегральные тесты оценки системы гемостаза, к которым относятся тест «Тромбодинамика» (ТД), тромбоэластография (ТЭГ) и тест генерации тромбина (ТГТ). J. Sebaaly, K. Covert [5] указывают на то, что аХа, ТЭГ и ТГТ достоверно коррелируют друг с другом. Тест ТД является глобальным интегральным тестом, предназначенным для оценки как качественных, так и количественных характеристик коагуляционного профиля плазмы крови, выявления рисков кровотечения и тромбообразования [6]. Одним из основных параметров теста ТД является скорость роста сгустка — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста [7]. В настоящее время в доступных литературных источниках недостаточно информации о взаимосвязи тестов ТД и аХа, а также о возможности сопоставления эффективности методик.

Цель исследования — изучить сопоставимость результатов теста ТД с определением аХа активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих дистальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое наблюдательное проспективное исследование в рамках проекта «Оптимизация подходов к антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения венозных тромбозов у раненых» (шифр: ОПРАВА) на средства программы

«Приоритет 2030», в которое было включено 30 мужчин, получивших боевую травму. Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте 18–59 лет, получившие боевую огнестрельную травму с последующим оперативным вмешательством, без признаков продолжающегося кровотечения наружного или внутрисосудистого кровотечения, которым был установлен диагноз дистальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). Критерии исключения: отказ испытуемых от участия в исследовании, тромбоцитопения, наличие следующей сопутствующей патологии: заболевания соединительной ткани, гематологические заболевания, злокачественные новообразования, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлду – Пью), острое почечное повреждение и хроническая болезнь почек IV–V стадии.

Включенные в исследование раненые проходили обследование и лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В ходе лечения они получали антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия (эноксапарин) в лечебных дозах в зависимости от массы тела. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 278 от 30.05.2023). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для проведения лабораторных исследований использовали пробу крови, полученную пункцией локтевой вены в вакуумную пробирку с цитратом натрия в концентрации 3,2 % после сброса первой порции крови. Отобранную после центрифугирования при 1600 g в течение 15 мин плазму использовали для определения аХа активности, которое проводили на автоматическом коагулометре «ACT TOP 500» фирмы «Instrumentation Laboratory Company» (Италия) хромогенным методом, результаты выражали в МЕ/мл.

Исследование теста ТД выполняли из плазмы, приготовленной согласно рекомендациям производителя. Оценивалась скорость роста сгустка (V) с использованием оригинальных реагентов и системы диагностической лабораторной «Регистратор тромбодинамики Т-2» общества с ограниченной ответственностью «Гемакор» (Россия). Лабораторные исследования проводили на базе центральной клинико-диагностической лаборатории Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова в двух точках — на пике действия препарата (через 3–4 ч) и в исходе (перед очередной инъекцией) действия препарата на 7-й день от назначения антикоагулянтной терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программы Statistica 10.0. Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me) и квартилями [Q25–Q75]. Для сравнений независимых групп и выявления между ними различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни,

для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали метод корреляционного анализа Спирмена. Пороговое значение статистической значимости принято для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У раненых, получающих НМГ в лечебных дозах по поводу дистального ТГВНК, МЕ и межквартильный интервал V на пике действия препарата составили 8,9 [7,4; 11,0] мкм/мин. При этом 23 (77 %) пациента имели результат в рекомендованном диапазоне 7–14 мкм/мин [6], результат у 5 (17 %) обследуемых был ниже этих значений и у 2 (6%) пациентов имелись значения показателя выше рекомендованного терапевтического окна, что могло создавать риски геморрагических осложнений или тромбозов соответственно.

Одновременно с тестом ТД выполненная оценка аХа показала, что рекомендованного диапазона показателя на пике действия эноксапарина в диапазоне 0,5–1,1 МЕ/мл [8] достигли лишь 22 (73 %) пациента. У 6 (20 %) пациентов значения аХа плазмы крови не достигли нижней границы диапазона, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата, а превышение терапевтического интервала аХа отмечено у 2 (7 %) пациентов. Для определения минимальной суточной антикоагулянтной активности эноксапарина и оценки риска осложнений выполнялся анализ в период минимального эффекта действия препарата, непосредственно перед очередной инъекцией [5]. На исходе действия препарата у 1 (3 %) пациента V была ниже рекомендованного диапазона, у 20 (67 %) обследуемых показатель находился в области рекомендованного диапазона и у 9 (30 %) раненых он оказался в зоне гиперкоагуляции.

В настоящее время в литературных источниках отсутствуют стандартизированные критерии определения целевого интервала определения аХа на исходе действия эноксапарина, однако, по данным О.Н. Старцева и др. [8], минимальное значение (перед следующей инъекцией) для различных популяций пациентов в ходе терапии должно составлять 0,3–0,6 МЕ/мл. По данным исследования «ОПРАВА», показатель аХа у 11 (36,7 %) пациентов на исходе действия эноксапарина оказался в референтном диапазоне, у 14 (46,7%) — ниже 0,3 МЕ/мл и у 5 (16,7 %) — выше 0,6 МЕ/мл.

При сравнительном анализе результатов установлены статистически значимые отличия между данными, полученными на пике и на исходе действия эноксапарина (табл.).

По результатам корреляционного анализа выявлены сильные обратные корреляционные связи между V в тесте ТД и аХа как на пике действия эноксапарина ($r = -0,777$; $p < 0,05$), так и на исходе его действия ($r = -0,715$; $p < 0,05$), рисунок 1.

На следующем этапе оценивали распределение V в тесте ТД и аХа у раненых, страдающих дистальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей, получающих НМГ. Выявлено, что на пике действия антикоагулянтной терапии 16 обследуемых находились в рекомендованном диапазоне по параметрам V и аХа, 5 обследуемых не достигли диапазона по параметру V , 7 — по аХа, превысили диапазон по параметрам V и аХа по 2 обследуемых (см. рис.). Установлено, что 30 % обследуемых при стандартном применении лечебных доз антикоагулянтной терапии в зависимости от массы тела находились в зоне гиперкоагуляции по параметру V и не достигли целевых значений аХа на исходе действия эноксапарина. Также выявлено, что 1 из обследуемых находился в зоне гипокоагуляции по данным параметра скорости роста сгустка и аХа, 4 обследуемых превысили рекомендованный диапазон аХа. За время проведения антикоагулянтной терапии клинических значимых эпизодов кровотечений не было.

Назначение антикоагулянтной терапии является признанным и высокоэффективным способом лечения тромбоза вен нижних конечностей. В связи с этим понимание основ лабораторного мониторинга антикоагулянтов, их безопасности, факторов риска развития геморрагических осложнений при их применении необходимо и полезно для врачей различных специальностей [9]. Чрезвычайно актуальным представляется вопрос выбора лабораторной методики, которая позволит в реальной клинической практике осуществлять подобный мониторинг антикоагулянтной терапии [10]. В своем исследовании В.И. Петров [11] пришел к выводу, что в случае недостаточного активного мониторинга гипокоагуляции, отсутствия коррекции (титрования дозы препарата) в зависимости от полученных результатов, оптимальный «терапевтический» диапазон коагуляции, который обеспечивает максимальную эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии,

Таблица. Результаты определения скорости роста сгустка и анти-Ха активности у раненых на фоне лечения эноксапарином
Table. Results of determining the rate of clot growth and anti-Xa activity in wounded patients treated with enoxaparin

Показатель	V , мкм/мин		аХа, МЕ/мл	
	на пике	на исходе	на пике	на исходе
Количество пациентов	8,9 [7,4; 11,0]	19,7 [14,2; 24,7]*	0,7 [0,5; 0,9]	0,25 [0,1; 0,43]*
Рекомендованный диапазон	7–14	13–23	0,5–1,1	0,3–0,6

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

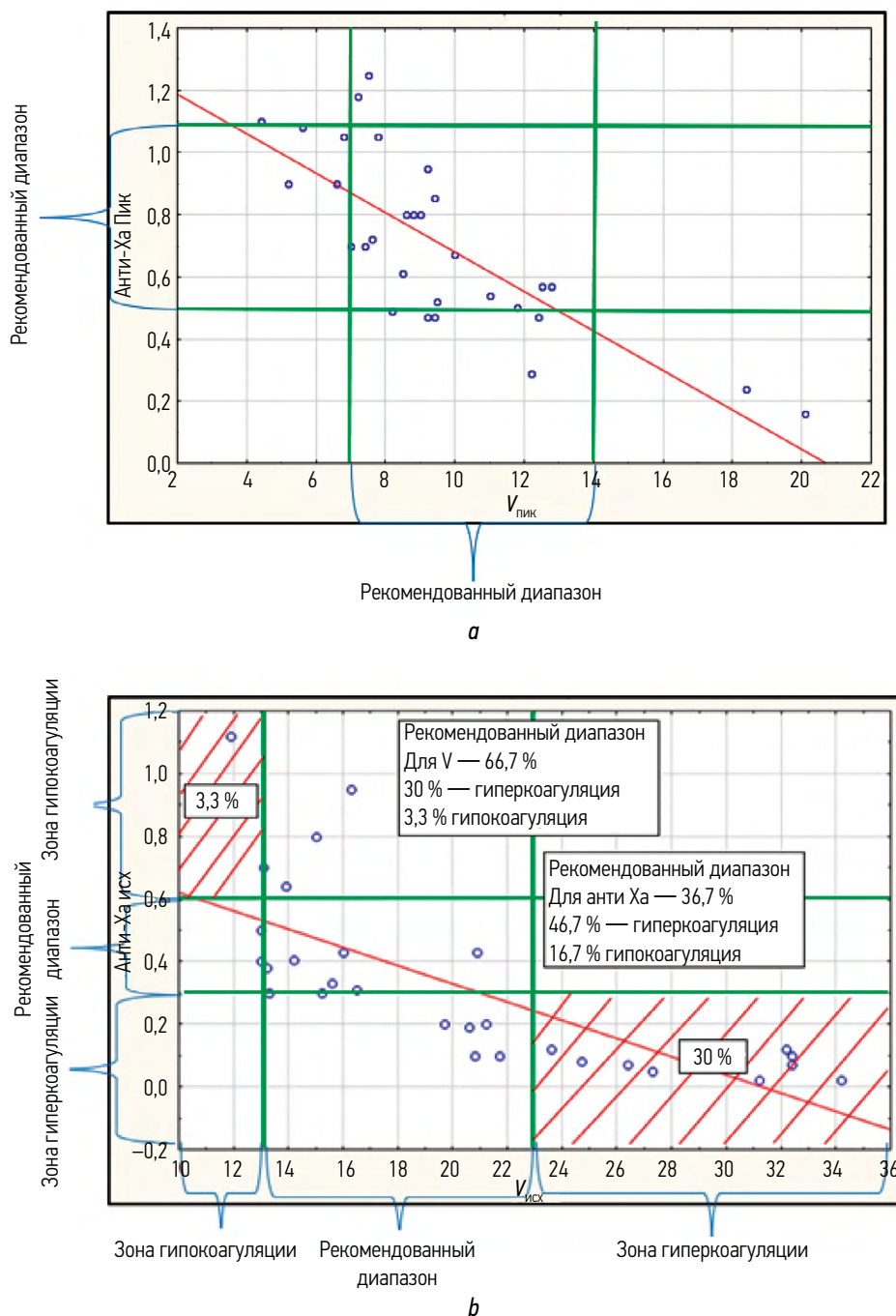


Рис. Сопоставление скорости роста сгустка и антиХа активности: *a* — на пике; *b* — на исходе действия низкомолекулярного гепарина

Fig. Comparison of the rate of clot growth and antiXa activity: *a*, at the peak; *b*, at the end of the action of low-molecular-weight heparin

в ряде случаев не достигается при лечении тромбоза вен нижних конечностей.

В настоящее время все чаще появляются исследования, в которых продемонстрированы преимущества мониторинга антикоагулянтной терапии при использовании интегральных тестов оценки гемостаза. Так, Ю.Л. Кецко, О.В. Терешина [12] установили, что оценка показателей тромбоэластометрии в динамике позволила прогнозировать процесс легочного тромбообразования, значительно снизить развитие осложнений, перевод на искусственную

вентиляцию легких и летальность у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией. Т.Н. Лобанова и др. [13] при назначении антикоагулянтной терапии у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, определили, что тромбоэластография может иметь решающее значение для выявления пациентов с повышенным риском тромбоза, нуждающихся в активной антикоагулянтной терапии и пациентов с низким риском тромбоза, у которых можно избежать назначения антикоагулянтов. P. Vermeiren et al. [14] при проведении сравнительного

мониторинга ТГТ и аХа пришли к выводу, что ТГТ обладает низкой чувствительностью при назначении низких доз НМГ и может быть рассмотрен лишь как дополнительный параметр лабораторного мониторинга.

«Золотым стандартом» мониторинга НМГ является определение аХа. У пациентов с диагностированным ВТЭО коррекция дозы НМГ под контролем аХа может быть целесообразной при беременности, при очень малой (< 40 кг) и очень большой (> 144 кг) массе тела, при тяжелых нарушениях функции почек [15]. Между тем в рамках метаанализа, выполненного Американским обществом гематологов при разработке соответствующих рекомендаций, не было выявлено дополнительной пользы от индивидуального подбора дозы НМГ под контролем аХа при ожирении и тяжелом нарушении почек [16]. Кроме того, A. Taylor et al. [17] показали отсутствие преимущества мониторинга аХа для профилактики ВТЭО у травмированных пациентов. W. Tingting, X. Xiaotong, Ch. Wenjun et al. [3] при изучении стратегий профилактики ВТЭО отметили снижение на 56 % относительного риска развития ВТЭО меняющейся дозы НМГ под контролем мониторинга аХа, при этом более информативной оказалась оценка минимального содержания НМГ (на исходе действия), нежели на пике действия препарата. Преимущество мониторинга аХа при назначении НМГ при лечении пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, также было продемонстрировано в исследовании M. Trunfio et al. [18]. В нашем исследовании показатели лабораторного мониторинга на исходе действия антикоагулянтов оказались также более ценными в оценке эффективности лечебных доз, назначенных НМГ, по сравнению с пиковым уровнем. Ранее нами [19] также было показано, что исследование V теста ТД на исходе действия препарата позволяет произвести сравнительную оценку режимов профилактической антикоагулянтной терапии.

Таким образом, противоречивые данные, касающиеся мониторинга антикоагулянтной терапии, требуют дальнейших исследований, приобретающих необычайную актуальность в таких особых когортах, как раненые. В исследовании «ОПРАВА» для оценки эффективности действия НМГ использована интегральная методика оценки системы гемостаза (тест ТД) и определение аХа, которые выполнены на пике действия антикоагулянта и при его остаточном содержании [20]. В результате исследования выявлено, что стандартное назначение антикоагулянтной терапии лишь в 70 % случаев приводит к достижению целевых диапазонов выбранных способов мониторинга.

Ограничениями проведенного исследования являлись малый объем выборки и непродолжительное время наблюдения за пациентами, отсутствие контрольной группы пациентов, перенесших плановые хирургические операции, что может оказать влияние на точность полученных результатов и выводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты тестов ТД и определение аХа коррелируют между собой и позволяют одинаково эффективно оценивать проводимую антикоагулянтную терапию НМГ. Использование теста ТД расширяет возможности лабораторной диагностики, и, улучшая мониторинг антикоагулянтной терапии, открывает перспективу повышения ее эффективности. В данной методике V сопоставим с результатами теста аХа и может быть рассмотрен в качестве альтернативного инструмента мониторинга антикоагулянтной терапии НМГ у раненых. Учитывая, что при стандартном назначении дозы эноксапарина в зависимости от массы тела у трети раненых V и аХа не находились в рекомендованном диапазоне, тактику назначения антикоагулянтной терапии следует персонализировать. Повидимому, персонализация лечебной тактики у раненых, страдающих ТГВНК, которая основывается не на концентрации препарата на массу тела, а на достигаемом антикоагулянтном эффекте, может быть рассмотрена как более перспективный подход, оптимизирующий результат терапии и прогноз пациентов, что требует дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. В.В. Салухов — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи; Е.В. Крюков — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи; Н.А. Варавин — сбор, систематизация и анализ данных, статистическая обработка материала; О.Н. Старцева — сбор и обработка данных, статистическая обработка материала.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. V.V. Salukhov — development of a general concept, research design, writing an article; E.V. Kryukov — development of a general concept,

research design, writing an article; N.A. Varavin — collection, systematization and analysis of data, statistical processing of material; O.N. Startseva — data collection and processing, statistical processing of material.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров А.Н., Борисов М.Б., Денисенко В.В., и др. Профилактика острых тромбоземболических осложнений у пострадавших многоэтапным хирургическим лечением сочетанной скелетной травмы // *Скорая медицинская помощь*. 2016. Т. 17, № 2. С. 42–48. EDN: VZPZJT
2. Салухов В.В., Харитонов М.А., Варавин Н.А., и др. Влияние стресса на гемостаз // *Consilium Medicum*. 2023. Т. 25, № 2. С. 91–94. EDN: UMERGA doi: 10.26442/20751753.2023.2.202183
3. Tingting W., Xiaotong X., Wenjun Ch., et al. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Pharm Ther*. 2020. Vol. 45, N. 4. P. 602–608. doi: 10.1111/jcpt.13169
4. Дементьева Г.И., Лобастов К.В., Скопинцев В.Б., Лаберко Л.А. Возможности глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбоземболических осложнений в хирургической практике // *Хирург*. 2017. № 4. С. 27–38. EDN: VYWCFD
5. Sebaaly J., Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations // *Ann Pharmacother*. 2018. Vol. 52, N. 9. P. 898–909. doi: 10.1177/1060028018768449
6. Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., и др. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022. Т. 18, № 5. С. 544–552. EDN: CNDQLK doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-07
7. Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А., и др. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 4. С. 23–37. EDN: LYSSG doi: 10.17816/clinpract88138
8. Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Корнев В.И., Зыбина Н.Н. Лабораторная оценка эффекта антикоагулянтной терапии: сравнительная характеристика теста тромбодинамика и определения анти-Xa активности // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2023. № 2. С. 97–102. EDN: WLXGW doi: 10.47843/2074--9120_2023_2_97
9. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., и др. Антикоагулянты: методы контроля дозы и ингибиторы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022. Т. 16, № 2. С. 158–175. EDN: FUDDQK doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.293
10. Салухов В.В., Дорохина Е.В. Методология комплексной оценки коагуляционных осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № S1-3. С. 85–92. EDN: ZKEEFA
11. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С., Кушкинова А.В. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 4. С. 54–59. EDN: SLQTTV doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-54-59
12. Кецо Ю.Л., Терешина О.В. Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбозластометрия и эхокардиография // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 1. С. 74–81. EDN: MFPSL doi: 10.15829/1560-4071-2022-4844
13. Лобанова Т.Н., Шарапов Г.Н., Есипов А.В., и др. Роль ТЭГ в диагностике и мониторинге новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях стационара 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого // *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021. Т. 4, № 4. С. 80–87. EDN: RBGLVL doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.11.60.014
14. Vermeiren P., Vandeveldel A., Peperstraete H., Devreese K.M.J. Monitoring of heparin therapy beyond the anti-Xa activity assay: Evaluation of a thrombin generation assay // *Int J Lab Hematol*. 2022. Vol. 44, N. 4. P. 785–795. doi: 10.1111/ijlh.13836
15. Centeno E.H., Militello M., Gomes M.P. Anti-Xa assays: what is their role today in antithrombotic therapy? // *Cleve Clin J Med*. 2019. Vol. 86, N. 6. P. 417–425. doi: 10.3949/ccjm.86a.18029
16. Witt D.M., Nieuwlaat R., Clark N.P., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy // *Blood Adv*. 2018. Vol. 2, N. 22. P. 3257–3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893
17. Taylor A., Huang E., Waller J., et al. Achievement of goal anti-Xa activity with weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients // *Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 41, N. 6. P. 508–514. doi: 10.1002/phar.25262
18. Trunfio M., Salvador E., Cabodi D., et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection // *Thromb Res*. 2020. Vol. 196. P. 432–434. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.039
19. Варавин Н.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Колодяжная В.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых // *Медицинский совет*. 2023. Т. 17, № 13. С. 305–311. EDN: GRLLRL doi: 10.21518/ms2023-196
20. Варавин Н.А., Салухов В.В., Гаврилов Е.К. Венозные тромбоземболические осложнения у раненых: дизайн проспективного исследования «ОПРАВА» // *Медицинский вестник МВД*. 2023. Т. 125, № 4. С. 43–46. EDN: XOICZG

REFERENCES

- Petrov AN, Borisov MB, Denisenko VV, et al. Prevention of acute thromboembolic events in patients with multistage surgical treatment was combined skeletal trauma. *Emergency medical care*. 2016;17(2):42–48. EDN: VZPJPT
- Salukhov VV, Kharitonov MA, Varavin NA, et al. Impact of stress on hemostasis: a review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):91–94. EDN: UMERGA doi: 10.26442/20751753.2023.2.202183
- Tingting W, Xiaotong X, Wenjun Ch, et al. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):602–608. doi: 10.1111/jcpt.13169
- Dementeva GI, Lobastov KV, Skopintsev VB, Laberko LA. The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice. *Surgeon*. 2017;(4):27–38. EDN: VYWCFD
- Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):898–909. doi: 10.1177/1060028018768449
- Gebekova ZA, Ivanov II, Asambayeva A, et al. Thrombodynamics test in assessing the risk of thrombus formation in patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):544–552. EDN: CNDQLK doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-07
- Krechetova LV, Nechipurenko DY, Shpilyuk MA, et al. The use of the thrombodynamics test in the diagnostics of hemostasis disorders in patients with COVID-19 of varying severity. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):23–37. EDN: LYZSSG doi: 10.17816/clinpract88138
- Startseva ON, Vavilova TV, Kornev VI, Zybina NN. Laboratory evaluation of the anticoagulant therapy effect: comparative characteristics of the thrombodynamics assay and anti-Xa activity measurement. *Preventive and clinical medicine*. 2023;(2):97–102. EDN: WLXWGW doi: 10.47843/2074--9120_2023_2_97
- Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JKh, et al. Anticoagulants: dose control methods and inhibitors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):158–175. EDN: FUDDQK doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.293
- Dorokhina EV, Salukhov VV. Methodology of comprehensive assessment of coagulation complications and correction of anti-coagulant therapy of new coronaroviral infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1-3):85–92. EDN: ZKEEFA
- Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS, Kushkinova AV. Monitoring of anticoagulant therapy in patients with deep vein thrombosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):54–59. EDN: SLQTTV doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-54-59
- Ketsko YuL, Tereshina OV. Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):74–81. EDN: MFPSL doi: 10.15829/1560-4071-2022-4844
- Lobanova TN, Sharapov GN, Esipov AV, et al. The role thromboelastogram in the diagnosis and monitoring of the new coronavirus infection COVID-19 in the hospital conditions of the 3 CMCH named after A.A. Vishnevsky. *Hospital medicine: science and practice*. 2021;4(4):80–87. EDN: RBGLVL doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.11.60.014
- Vermeiren P, Vandeveldel A, Peperstraete H, Devreese KMJ. Monitoring of heparin therapy beyond the anti-Xa activity assay: Evaluation of a thrombin generation assay. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(4):785–795. doi: 10.1111/ijlh.13836
- Centeno EH, Militello M, Gomes MP. Anti-Xa assays: what is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med*. 2019;86(6):417–425. doi: 10.3949/ccjm.86a.18029
- Witt DM, Nieuwlaet R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257–3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893
- Taylor A, Huang E, Waller J, et al. Achievement of goal anti-Xa activity with weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. *Pharmacotherapy*. 2021;41(6):508–514. doi: 10.1002/phar.25262
- Trunfio M, Salvador E, Cabodi D, et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection. *Thromb Res*. 2020;196:432–434. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.039
- Varavin NA, Salukhov VV, Kryukov EV, Kolodyazhnaya VA. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Medical Council*. 2023;17(13):305–311. EDN: GRLLRL doi: 10.21518/ms2023-196
- Varavin NA, Salukhov VV, Gavrillov EK. Venous thromboembolic disorders in the wounded: design of the prospective study "OPRAVA". *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2023;125(4):43–46. EDN: XOICZG

ОБ АВТОРАХ

***Никита Алексеевич Варавин**, врач-кардиолог; ORCID: 0000-0001-9389-6018; eLibrary SPIN: 4335-8154; e-mail: nikvaravin91@mail.ru

Владимир Владимирович Салухов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Евгений Владимирович Крюков, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-8396-1936; eLibrary SPIN: 3900-3441

Ольга Николаевна Старцева, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0003-3524-3603; eLibrary SPIN 3817-5670; e-mail: startceva@mail.ru

AUTHORS INFO

***Nikita A. Varavin**, cardiologist; ORCID: 0000-0001-9389-6018; eLibrary SPIN: 4335-8154; e-mail: nikvaravin91@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Evgeny V. Kryukov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0002-8396-1936; eLibrary SPIN: 3900-3441

Olga N. Startseva, MD, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0003-3524-3603; eLibrary SPIN 3817-5670; e-mail: startceva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author