

Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых

Н.А. Варавин[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.В. Крюков, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

В.А. Колодяжная, labzav@list.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. В настоящее время вопросы назначения антикоагулянтной терапии раненым являются малоизученными, не определены сроки ее проведения и дозы препаратов.

Цель. Изучить различные режимы антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоза вен нижних конечностей у раненых после оперативного вмешательства с использованием параметров системы плазменного гемостаза и теста «Тромбодинамика» (ТД).

Материалы и методы. Проведено наблюдательное исследование, в которое были включены 90 раненых с минно-взрывной/огнестрельной травмой, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах. Исследования проводили на оборудовании – регистраторе тромбодинамики («ГемаCor», Москва). Пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 – 30 пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 10 мг в сутки, группа 2 – 30 пациентов, получавших эноксапарин натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки, группа 3 – 30 пациентов, получавших эноксапарин натрия 40 мг 2 раза в сутки. Забор крови осуществлялся перед очередным введением антикоагулянта (остаточная концентрация). В динамике лечения оценивали показатели системы плазменного гемостаза, параметры теста ТД.

Результаты. Выявлено, что при проведении профилактической антикоагулянтной терапии достоверных различий в стандартных показателях коагулограммы не установлено, при исследовании параметров теста ТД наблюдались значимые различия между группами 1 и 3 в показателях V, Vi, Tlag, Cs, между группами 2 и 3 – в параметрах V, Vi, Tlag, Cs, между группами 1 и 2 – в значении D. Обнаружена статистически значимая связь между параметром D теста ТД и показателями тромбинового времени, протромбина по Квику, содержанием фибриногена.

Заключение. Тест ТД может использоваться в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у раненых.

Ключевые слова: венозные тромбозы, плазменный гемостаз, тромбодинамика, D-димер, раненые

Благодарности. Исследование было выполнено в рамках программы «Приоритет 2030».

Для цитирования: Варавин Н.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Колодяжная В.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых. *Медицинский совет.* 2023;17(13):305–311. <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded

Nikita A. Varavin[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgeny V. Kryukov, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

Victoria A. Kolodyazhnaya, labzav@list.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Currently, the issues of prescribing anticoagulant therapy to the wounded are poorly studied, the doses of drugs and the timing of its implementation have not been determined.

Aim. To study various modes of anticoagulant therapy for the prevention of venous thrombosis of the lower extremities in the wounded after surgery using the parameters of the plasma hemostasis system and the Thrombodynamics test.

Materials and methods. A prospective study was conducted, which included 90 wounded with mine-explosive/gunshot injury receiving anticoagulant therapy in preventive doses. The studies were carried out on the equipment of the Thrombodynamics recorder (HemaCor, Moscow). The patients were divided into 3 groups: 1 group, which included 30 patients taking rivaroxaban at a dose of 10 mg/day, 2 group of 30 patients receiving enoxaparin sodium at a dose of 40 mg once a day, 3 group consisting of 30 patients receiving enoxaparin sodium 40 mg 2 times a day. In the dynamics of treatment, the parameters of the plasma hemostasis system and the parameters of the Thrombodynamics test were evaluated.

Results. It was revealed that during preventive anticoagulant therapy, there were no significant differences in the standard parameters of the coagulogram, when studying the parameters of the Thrombodynamics test, significant differences were

observed between groups 1 and 3 in values (V/VSt , Vi , $Tlag$, CS), between group 2 and 3 in parameter (V/VSt , Vi , $Tlag$, CS), between group 1 and group 2 in the value of D . A statistically significant relationship was found between the Thrombodynamics parameter D and the indicators of TV , prothrombin by $Quick$, and fibrinogen content.

Conclusion. The Thrombodynamics test can be used as a potential tool for a personalized approach to monitoring the hemostasis system in the wounded.

Keywords: venous thromboembolism, plasma hemostasis, thrombodynamics, D-dimer, wounded

Acknowledgments. The study was carried out as part of the program "Priority 2030".

For citation: Varavin N.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kolodyazhnaya V.A. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):305–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой в хирургии повреждений, а частота острых венозных тромбозов при политравме достигает 35–55% [1–4]. Высокая доля ВТЭО при боевой травме обусловлена патогенетическими процессами, протекающими в организме в период ранения и после него. Данные повреждения характеризуются наличием особого механизма развития, связанного с воздействием ранящего снаряда, большей тяжестью, острой массивной кровопотерей, сопровождающей боевую травму, а также гиподинамией, связанной с необходимостью эвакуации к месту оказания медицинской помощи. Обширные повреждения органов и тканей приводят к развитию острой травматической коагулопатии [5].

Образование венозного тромбоза начинается с момента получения травмы, поэтому отсутствие профилактических мероприятий с первых дней после ранения при наличии факторов риска развития ВТЭО приводит к нарастанию тромботических масс в магистральных венах конечностей и является причиной развития эмболии легочных артерий [6].

Анализ научной литературы показывает, что вопросы профилактики ВТЭО у раненых остаются дискуссионными: не определены сроки ее проведения и дозировки используемых препаратов, а риск развития геморрагических осложнений сдерживает многих врачей от назначения препаратов, влияющих на систему свертывания крови [7]. В существующих действующих федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [8], клинических рекомендациях по профилактике ВТЭО в травматологии и ортопедии [9] отсутствует такая когорта пациентов, как раненые. Важно отметить, что раненые имеют дополнительные факторы риска гиперкоагуляции, обусловленные длительной иммобилизацией конечностей после ранения, массивной гемотрансфузией, переливанием тромбоцитарной массы, высоким уровнем эмоционального стресса [5, 10, 11].

Классические лабораторные тесты для оценки системы гемостаза включают протромбиновое время с расчетом процента протромбина по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, количество тромбоцитов. Эти тесты тради-

ционно используются для рутинной диагностики нарушений гемостаза, а также определения показаний к проведению трансфузионной терапии. Однако применение классических коагуляционных тестов имеет ряд ограничений [12], к которым следует отнести невозможность прогнозировать развитие венозных тромбоемболий [3] и оценить индивидуальную эффективность назначаемой антикоагулянтной терапии [13, 14].

Такие показатели, как АЧТВ, протромбиновое время и тромбиновое время, зачастую остаются нечувствительными даже при верификации уже развившегося тромбоза [13, 15]. В таком случае использование глобальных тестов оценки гемостаза, позволяющих охарактеризовать физические свойства образовавшегося сгустка, качественно и количественно проанализировать процесс тромбообразования, могло бы существенно изменить подход к диагностике и прогнозу венозных тромбоемболий [16, 17]. Одним из таких методов является тест «Тромбодинамика» (ТД), который позволяет регистрировать процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени в небольшом объеме образца плазмы крови конкретного пациента [18].

Цель исследования – изучить различные режимы антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоза вен нижних конечностей у раненых после оперативного вмешательства с использованием показателей системы плазменного гемостаза и теста ТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное исследование, в которое были включены 90 раненых с минно-взрывной/огнестрельной травмой, получавших антикоагулянтную терапию в профилактических дозах.

Критерии включения: раненые с минно-взрывной/огнестрельной травмой после оперативного вмешательства без признаков продолжающегося наружного или внутрисосудистого кровотечения.

Критерии исключения:

- отказ испытуемых от участия в исследовании;
- тромбоцитопения;
- наличие сопутствующей патологии:
 - гематологические заболевания;
 - заболевания соединительной ткани;
 - злокачественные новообразования;

- выраженные печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд – Пью);
- хроническая болезнь почек 4–5-й стадии.

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 278 от 30 мая 2023 г.).

Исследования проводили на регистраторе тромбоэластики («ГемаКор», Москва). Пациенты были разделены на 3 группы:

- группа 1: 30 пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 10 мг в сутки;
- группа 2: 30 пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки;
- группа 3: 30 пациентов, получавших эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки.

Всем пациентам были выполнены следующие исследования: коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, протромбин по Квику, фибриноген), определение концентрации D-димера, антитромбина III, фактора VIII.

Оценку показателей проводили на исходе действия препарата (остаточная концентрация) для оценки эффективности проводимой терапии. Материалом для исследования гемостаза служили образцы венозной крови. Забор крови осуществляли из периферической вены с помощью закрытых систем S-Monovette® (Sarstedt, ФРГ) с цитратом натрия 3,2% непосредственно перед очередным приемом или введением антикоагулянта (после как минимум 5 периодов его полувыведения, когда концентрация препарата в плазме принимала ста-

ционарное состояние и развивался стабильный фармакодинамический эффект [19]). Обедненную тромбоцитами плазму получали центрифугированием в течение 15 мин при 1600 g, затем часть плазмы повторно обрабатывали центрифугированием при 10 000 g в течение 5 мин для получения плазмы, свободной от тромбоцитов, и использовали для анализов тест ТД.

Тестом ТД оценивали следующие показатели:

- скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка (V , мкм/мин);
- время задержки роста сгустка (лаг-тайм – Tlag, мин);
- начальная скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 мин после начала роста сгустка (V_i , мкм/мин);
- размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта со вставкой активатором (C_s , мкм);
- оптическая плотность сгустка (D , усл. ед.);
- время появления спонтанных сгустков в объеме исследуемой плазмы (T_{sp} , мин) [18, 20].

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Численные значения анализируемых показателей каждой группы анализировали на соответствие закону нормального распределения, установленного на основании расчета W-критерия Шапиро – Уилка, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q_{25} ; Q_{75}]. Различия величин медианы между группами оценивали по критерию Краскелла – Уоллиса. Для оценки значимости корреляционных связей использовали критерий Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика показателей системы плазменного гемостаза, Me [Q_{25} ; Q_{75}]
 ● **Table 1.** Comparative characteristics of the plasma hemostasis system indicators, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатель (референсные значения)	Группа 1 (ривароксабан 10 мг, n = 30)	Группа 2 (эноксапарин 40 мг 1 раз), n = 30	Группа 3 (эноксапарин 40 мг 2 раза), n = 30	p*
Протромбиновое время (9,4–12,5), сек	11,3 [10,6; 12,1]	12,8 [11,0; 14,2]	11,2 [11,2; 13,2]	$p_1-p_2 = 0,398$ $p_1-p_3 = 0,777$ $p_2-p_3 = 0,659$
Активированное частичное тромбопластиновое время (25,4–38,0), сек	30,9 [28,7; 33,3]	31,2 [27,8; 34,6]	31,6 [28,4; 35,0]	$p_1-p_2 = 0,906$ $p_1-p_3 = 0,887$ $p_2-p_3 = 0,990$
Протромбин по Квику (80–130), %	89,0 [84,0; 99,5]	80,0 [70,5; 93,8]	87,0 [74,5; 93,5]	$p_1-p_2 = 0,283$ $p_1-p_3 = 0,481$ $p_2-p_3 = 0,987$
Фибриноген (2,76–4,71), г/л	5,35 [4,31; 5,77]	5,7 [5,32; 7,03]	6,0 [4,43; 6,95]	$p_1-p_2 = 0,203$ $p_1-p_3 = 0,930$ $p_2-p_3 = 0,336$
Антитромбин III (83–128), %	112 [100,0; 116]	102 [90,3; 112]	98 [90,5; 107]	$p_1-p_2 = 0,463$ $p_1-p_3 = 0,367$ $p_2-p_3 = 0,997$
Фактор VIII (50–150%), %	241 [149; 333]	285 [190,0; 336]	282 [253; 325]	$p_1-p_2 = 0,699$ $p_1-p_3 = 0,219$ $p_2-p_3 = 0,927$
D-димер (<500), мкг/л	537 [322; 1798]	564 [480; 845]	768 [561; 1270]	$p_1-p_2 = 0,931$ $p_1-p_3 = 0,440$ $p_2-p_3 = 0,385$

* P-значения при сравнениях показателя по критерию Краскелла – Уоллиса в группах.

● **Таблица 2.** Характеристика показателей теста «Тромбодинамика», Me $[Q_{25}; Q_{75}]$
 ● **Table 2.** Characteristics of the test "Thrombodynamics" indicators, Me $[Q_{25}; Q_{75}]$

Показатель (референсные значения)	Группа 1 (ривароксабан 10 мг, n = 30)	Группа 2 (эноксапарин 40 мг 1 раз), n = 30	Группа 3 (эноксапарин 40 мг 2 раза), n = 30	p*
Скорость роста сгустка V (20,0–29,0), мкм/мин	28,9 [28,3; 30,8]	29,4 [25,2; 31,8]	24,8 [21,5; 30,3]	$p_1-p_2 = 0,999$ $p_1-p_3 = 0,010$ $p_2-p_3 = 0,019$
Время задержки роста сгустка Tlag (0,6–1,5), мин	1,0 [0,9; 1,35]	0,9 [0,8; 1,15]	1,0 [0,9; 1,17]	$p_1-p_2 = 0,314$ $p_1-p_3 = 0,810$ $p_2-p_3 = 0,511$
Начальная скорость роста сгустка Vi (38,0–56,0), мкм/мин	58,0 [54,7; 61,6]	58,4 [54,7; 61,4]	50,5 [50,5; 56,5]	$p_1-p_2 = 0,998$ $p_1-p_3 = 0,012$ $p_2-p_3 = 0,018$
Размер фибринового сгустка Cs (800–1200), мкм	1242 [1129; 1296]	1239 [1095; 1282]	1096 [1006; 1213]	$p_1-p_2 = 0,863$ $p_1-p_3 = 0,005$ $p_2-p_3 = 0,022$
Оптическая плотность сгустка D (15 000–32 000), усл. ед.	26 693 [23 859; 27 906]	29 493 [26 810; 32 212]	29 366 [24 714; 30 874]	$p_1-p_2 = 0,007$ $p_1-p_3 = 0,091$ $p_2-p_3 = 0,592$

* P-значения при сравнениях показателя по критерию Краскелла – Уоллиса в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям. При статистическом анализе в обследованных группах было установлено, что в процессе проведения профилактической антикоагулянтной терапии у раненых значимых различий в стандартных показателях коагулограммы выявлено не было (*табл. 1*), в то же время во всех группах отмечалось повышение уровня фибриногена, фактора VIII выше референсных значений, что отражает напряженность системы плазменного гемостаза.

При исследовании результатов теста ТД наблюдались статистически значимые различия между группами 1 и 3 в параметрах V, Vi Tlag, Cs, между группами 2 и 3 – в параметрах V, Vi, Tlag, Cs, между группами 1 и 2 – в параметре D (*табл. 2*).

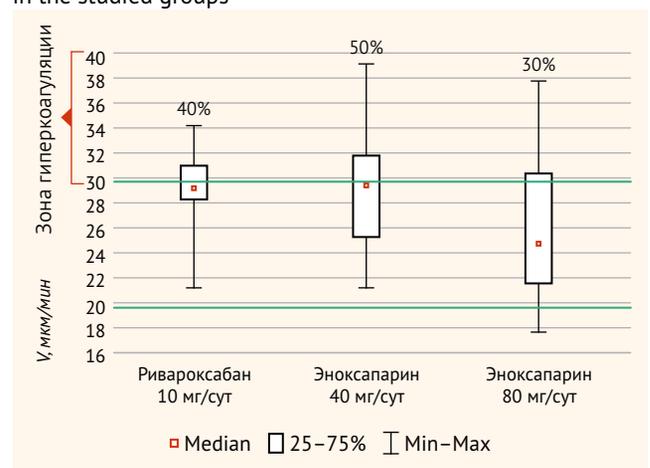
Зафиксировано 4 случая образования спонтанных сгустков в группе лиц, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз сут, по 2 случая в группах, принимавших ривароксабан 10 мг в сут и эноксапарин в дозе 40 мг 2 раза в сут.

Для оценки эффективности проводимой антикоагулянтной терапии анализировали распределение параметра V в исследуемых группах (*рисунок*).

В группе пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 2 раза в день, 30% значений V находились в диапазоне гиперкоагуляции; в группе пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день, значения V уже в 50% случаев определялись в зоне гиперкоагуляции; у группы пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг, значения параметра V находились в диапазоне гиперкоагуляции в 40% случаев. За время наблюдения в исследуемых группах не было установлено факта тромбоза вен нижних конечностей, а также эпизодов кровотечения.

● **Рисунок.** Распределение параметра V (скорость роста сгустка) в исследуемых группах

● **Figure.** Distribution of parameter V (clot growth rate) in the studied groups



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время общеизвестно, что рутинно используемые лабораторные тесты, такие как АЧТВ, протромбиновое время, протромбин по Квику, не способны качественно и тем более количественно оценивать состояние гемостаза у пациентов, принимающих антикоагулянты [20]. В немногочисленных исследованиях с применением теста ТД при различных клинических состояниях он продемонстрировал более высокую чувствительность к терапии антикоагулянтами по сравнению с АЧТВ, тестом генерации тромбином, тромбозластографией [21, 22].

Параметр V, получаемый в тесте ТД, позволяет характеризовать состояние гипо-, нормо- или гиперкоагуляции у конкретного пациента. При этом достижение зоны

гипокоагуляции перед приемом очередной дозы антикоагулянта рассматривается как показатель эффективности проводимой терапии. По результатам проведенного исследования в условиях остаточной концентрации антикоагулянта при его профилактическом назначении в ряде случаев регистрировалась гиперкоагуляция у раненых. Установлено, что подобное смещение гемостаза у раненых гиперкоагуляции при остаточной концентрации препарата существенно увеличивает риск тромбоза [20, 23]. В исследовании K. Lobastov et al. [24] было показано, что сохранение выраженной гиперкоагуляции по данным теста ТД предсказывает развитие послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком. Одним из заболеваний с выраженным гиперкоагуляционным синдромом является COVID-19, который потребовал масштабного применения антикоагулянтных препаратов и остро поставил вопрос выбора лабораторного мониторинга их эффективности [25, 26]. По результатам многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 [27] было установлено, что тест ТД позволяет оценить как недостаток дозы низкомолекулярных гепаринов, так и их передозировку и может широко использоваться для контроля состояния коагуляции у больных COVID-19. В другом исследовании, проведенном на пациентах с COVID-19 тяжелого течения [28], авторы пришли к выводу, что дозирование низкомолекулярных гепаринов под контролем теста ТД позволяет значительно снизить у пациентов количество тромботических осложнений.

Также нами было зафиксировано 8 случаев образования спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом потенциале плазмы и может быть связано с присутствием активированных коагулянтных комплексов и повышенной концентрацией прокоагулянтных везикул. Несмотря на это, при профилактическом назначении антикоагулянтных препаратов нам не удалось установить достоверную связь между параметрами теста ТД и клиническими исходами. Это, по-видимому, связано с недостаточной частотой геморрагических и тромбоземболических событий, а также небольшой длительностью наблюдения за пациентами. Тем не менее, экстраполируя результаты более масштабных исследований, следует рассмотреть использование теста ТД у раненых для раннего выявления гиперкоагуляционных сдвигов и их последующей коррекции с целью упреждения ВТЭО.

Сравнивая полученные результаты с данными ранее опубликованных исследований, касающихся пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины, мы также отметили, что вариабельность параметра V у пациентов,

получающих ривароксабан, была в гораздо более узком диапазоне [20, 29]. Это может свидетельствовать о более стабильной и предсказуемой фармакодинамике ривароксабана по сравнению с эноксапаринем. Вместе с тем нельзя не отметить, что, несмотря на прием эноксапарина в профилактической дозе 40 мг/сут, половина пациентов в нашем исследовании оставались в зоне гиперкоагуляции, а прием эноксапарина промежуточной дозе 80 мг/сут снижал их долю до 30%.

При анализе взаимосвязи стандартных показателей системы плазменного гемостаза и параметров теста ТД с помощью коэффициента корреляции Спирмена выявлена сильная положительная связь между показателем D и содержанием фибриногена (0,788; $p < 0,001$), средняя положительная связь между D и тромбиновым временем (0,462; $p = 0,046$), средняя отрицательная связь между D и протромбином по Квику (-0,542; $p = 0,004$). Достоверная связь между уровнем фибриногена и параметром D также ранее была обнаружена в исследовании Л.В. Кречетовой и др. [30], что является закономерным, так как параметр D характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структура зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование теста ТД в комплексе со стандартными методами расширяет возможности лабораторной диагностики и способствует большему пониманию процессов, происходящих в свертывающей системе крови у раненых. Применение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики ВТЭО обладает неодинаковым влиянием на параметры теста ТД, зависящего от наименования и дозы препарата, что требует дальнейшего изучения режимов их использования в особой когорте раненых. В перспективе тест ТД может быть рассмотрен в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у раненых с целью определения эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии. 

Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

- Петров А.Н., Борисов М.Б., Денисенко В.В., Ганин Е.В., Семенов Е.А., Коскин В.С., Самохвалов И.М. Профилактика острых тромбоземболических осложнений у пострадавших многоэтапным хирургическим лечением сочетанной скелетной травмы. *Скорая медицинская помощь*. 2016;17(2):42–48. Режим доступа: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/139>.
- Петров А.Н., Борисов М.Б., Денисенко В.В., Ганин Е.В., Семенов Е.А., Коскин В.С., Самохвалов И.М. Prevention of acute thromboembolic events in patients with multistage surgical treatment was combined skeletal trauma. *Emergency Medical Care*. 2016;17(2):42–48. (In Russ.) Available at: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/139>.
- Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Есипов А.В. и др. *Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы*. М.: 2022. 373 с. Режим доступа: https://medicine.mil.ru/upload/site299/document_file/XWYl6jsziB.pdf.
Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., Kotiv B.N., Samokhvalov I.M., Esipov A.V. et al. *Methodical recommendations for the treatment of combat surgical trauma*. Moscow; 2022. 373 p. (In Russ.) Available at: https://medicine.mil.ru/upload/site299/document_file/XWYl6jsziB.pdf.
- Хубулава Г.Г., Гаврилов Е.К., Болотоков Х.Л., Садовой С.В. Венозные тромбоземболические осложнения. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(1):77–81. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81>.

25. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2020;(21):230–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
26. Авдеев С.Н., Базарова А.В., Баранова Е.И., Есаян А.М., Жусупова Г.К., Замятин М.Н. и др. Резолюция Международной встречи экспертов по обмену научным опытом применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(9):92–94. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4099>.
27. Авдеев С.Н., Базарова А.В., Баранова Е.И., Есаян А.М., Зhusupova Г.К., Замятин М.Н. et al. Resolution of the International meeting of experts on the exchange of scientific experience in the use of anticoagulants in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(9):92–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4099>.
28. Бовт Е.А., Бразник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеишчиков Д.А. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(6):62–73. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>.
29. Бовт Е.А., Бразник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеишчиков Е.Н. et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2020;99(6):62–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>.
30. Вуймо Т.С., Тсаренко С.В., Филимонова Е.В., Серегина Е.А., Карамзин С.С. Correction of Anticoagulant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Virus Infection Using a Thrombodynamics Coagulation Assay. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221142862. <https://doi.org/10.1177/10760296221142862>.
31. Крылов А.И., Шулуто А.М., Прасолов Н.В., Петровская А.А., Хмырова С.Е. Коагулологические аспекты лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(3):33–41. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/3/4.htm>.
32. Krylov A.I., Shulutko A.M., Prasolov N.V., Petrovskaya A.A., Khmyrova S.E. Coagulological aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. *Angiology and Vascular Surgery.* 2016;22(3):33–41. (In Russ) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/3/4.htm>.
33. Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Береснева Е.А., Маркелов М.И. и др. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести. *Клиническая практика.* 2021;12(4):23–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>.
34. Krechetova L.V., Nchipurenko D.Yu., Shpilyuk M.A., Beznoshchenko O.S., Beresneva E.A., Markelov M.I. 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. (In Russ) <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Написание текста – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная

Сбор и обработка материала – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная

Обзор литературы – Н.А. Варавин, В.В. Салухов

Анализ материала – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Статистическая обработка – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная

Редактирование – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov

Text development – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya

Collection and processing of material – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya

Literature review – Nikita A. Varavin, Vladimir V. Salukhov

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov

Statistical processing – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya

Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov

Информация об авторах:

Варавин Никита Алексеевич, врач-кардиолог 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; nikvaravin91mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; evgeniy.md@mail.ru

Колодяжная Виктория Анатольевна, заведующая лабораторией экспресс-диагностики, врач клинической лабораторной диагностики центра клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; labzav@list.ru

Information about the authors:

Nikita A. Varavin, Cardiologist of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikvaravin91mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Evgeny V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; evgeniy.md@mail.ru

Victoria A. Kolodyazhnaya, Head of the Express Diagnostics Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; labzav@list.ru